

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Zentrum für Nervenheilkunde  
(Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Untersuchung zu

**Prävalenz und Charakteristik von Kopfschmerzen bei  
Patienten in palliativmedizinischer Behandlung**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
Inga Paschen, geb. am 03.05.1986  
aus Rostock

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00002603](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002603)

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. Tim Jürgens

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Kropp

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Roman Rolke

Datum der Einreichung: 02.01.2019

Datum der Verteidigung: 06.11.2019

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definitionen.....	1
1.2 Häufige Symptome bei Palliativpatienten .....	3
1.3 Schmerz bei Palliativpatienten.....	5
1.4 Kopfschmerz bei Palliativpatienten .....	9
1.5 Kopfschmerz und psychiatrische Komorbidität .....	15
1.6 Ziele der Arbeit .....	15
<b>2. Methodik .....</b>	<b>16</b>
2.1 Beschreibung des Projekts .....	16
2.2 Studiendesign und Ablauf.....	16
2.3 Beschreibung der Stichprobe .....	17
2.4 Ethische Aspekte .....	17
2.5 Untersuchte Variablen und deren Erfassung .....	17
2.4 Statistische Auswertung .....	20
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1 Charakterisierung der Patientengruppe .....	21
3.2 Nähere Charakterisierung der Patienten mit Kopfschmerz.....	27
3.3 Psychiatrische Komorbidität .....	29
3.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität .....	31
3.5 Subgruppenanalysen.....	33
3.5.1 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzhäufigkeit.....	33
3.5.2 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzdynamik .....	34
3.5.3 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzdiagnose .....	35
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>36</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse .....	36
4.2 Stärken und Limitationen der Studie .....	40

4.3 Ausblick .....	42
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>53</b>
A Tabellen .....	53
A.1 Tabellen zu Kopfschmerzhäufigkeit .....	53
A.2 Tabellen zu Kopfschmerzdynamik .....	56
A.3 Tabellen zu Kopfschmerzdiagnosen .....	58
A.4 Tabellen zu Depressivität.....	61
A.5 Tabellen zu Angst .....	62
A.6 Tabellen zu Einschränkung der Lebensqualität .....	63
A.7 Tabelle aller Kopfschmerzpatienten.....	64
B Fragebögen.....	67
B.1 Kopfschmerz-Erhebungsbogen.....	67
B.2 Kurzform PHQ-D .....	72
B.3 HIT-6 .....	73
<b>Thesen .....</b>	<b>74</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>75</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>76</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aspekte der Palliativmedizin .....	2
Abbildung 2: Symptome bei Palliativpatienten .....	3
Abbildung 3: Die vier häufigsten Symptomcluster .....	4
Abbildung 4: Dimensionen des Schmerzes .....	6
Abbildung 5: Kopfschmerz bei Palliativpatienten .....	9
Abbildung 6: Ursachen von tumorbedingtem Kopfschmerz .....	11
Abbildung 7: Ursachen von therapiebedingtem Kopfschmerz .....	13
Abbildung 8: Studiendesign .....	16
Abbildung 9: Patientenfluss .....	21
Abbildung 10: PHQ-Score Depressivität in Bezug auf Kopfschmerzhäufigkeit .....	29
Abbildung 11: PHQ-Score Depressivität in Bezug auf Kopfschmerzdynamik .....	30
Abbildung 12: Angabe von Angst in Bezug auf Vorhandensein von Kopfschmerz .....	30
Abbildung 13: HIT-6-Score in Bezug auf Vorhandensein von Kopfschmerz .....	31
Abbildung 14: HIT-6-Score in Bezug auf Kopfschmerzdiagnose .....	32
Abbildung 15: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Palliativpatienten .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen.....	4
Tabelle 2: Schmerzhaft Komplikationen durch Chemotherapie .....	7
Tabelle 3: Schmerzhaft Komplikationen durch Radiotherapie .....	8
Tabelle 4: Items der Kopfschmerzanamnese.....	18
Tabelle 5: Skalensummenwerte des PHQ-9.....	19
Tabelle 6: Skalensummenwerte des HIT-6 .....	20
Tabelle 7: Ausschlussgründe.....	22
Tabelle 8: Epidemiologische Daten (eingeschlossene Patienten) .....	22
Tabelle 9: Angabe von Kopfschmerzen bei Aufnahme auf die Palliativstation (eingeschlossene Patienten) .....	23
Tabelle 10: Hauptdiagnosen der eingeschlossenen Patienten .....	23
Tabelle 11: Weitere epidemiologische Daten mit Häufigkeiten (eingeschlossene Patienten).....	24
Tabelle 12: Häufigkeiten von Schmerzen in anderer Lokalisation .....	25
Tabelle 13: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen (eingeschlossene Patienten).....	25
Tabelle 14: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Vorhandensein von Kopfschmerz".....	26
Tabelle 15: Kopfschmerzcharakteristika .....	27
Tabelle 16: Differenzierung der bekannten Kopfschmerzen .....	28
Tabelle 17: Einschränkung der Lebensqualität durch psychiatrische Komorbidität .....	32
Tabelle 18: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	33
Tabelle 19: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Kopfschmerzhäufigkeit" .....	33
Tabelle 20: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	34
Tabelle 21: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "neu aufgetretener Kopfschmerz" .....	34
Tabelle 22: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	35
Tabelle 23: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Kopfschmerzdiagnose" .....	35

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 24: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	53
Tabelle 25: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	53
Tabelle 26: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzhäufigkeit aufgeteilt .....	54
Tabelle 27: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit.....	55
Tabelle 28: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	56
Tabelle 29: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	56
Tabelle 30: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzdynamik aufgeteilt .....	57
Tabelle 31: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik.....	57
Tabelle 32: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	58
Tabelle 33: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	58
Tabelle 34: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzdiagnosen aufgeteilt.....	59
Tabelle 35: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen.....	60
Tabelle 36: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) der eingeschlossenen Patienten.....	61
Tabelle 37: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	61
Tabelle 38: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	61
Tabelle 39: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	61
Tabelle 40: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) (eingeschlossene Patienten).....	62
Tabelle 41: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	62
Tabelle 42: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	62

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 43: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D)	
aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	62
Tabelle 44: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6)	
der eingeschlossenen Patienten .....	63
Tabelle 45: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6)	
aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit .....	63
Tabelle 46: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6)	
aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik .....	63
Tabelle 47: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6)	
aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen .....	63



## **Abkürzungsverzeichnis**

HIT-6	Headache-Impact-Test-6
n	Patientenzahl
M	Mittelwert
p	Signifikanzniveau
PHQ-D	Patient-Health-Questionnaire-Deutsche Version
PRES	Posterior reversible Encephalopathy-Syndrom
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organization

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt. Unabhängig davon beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

## 1. Einleitung

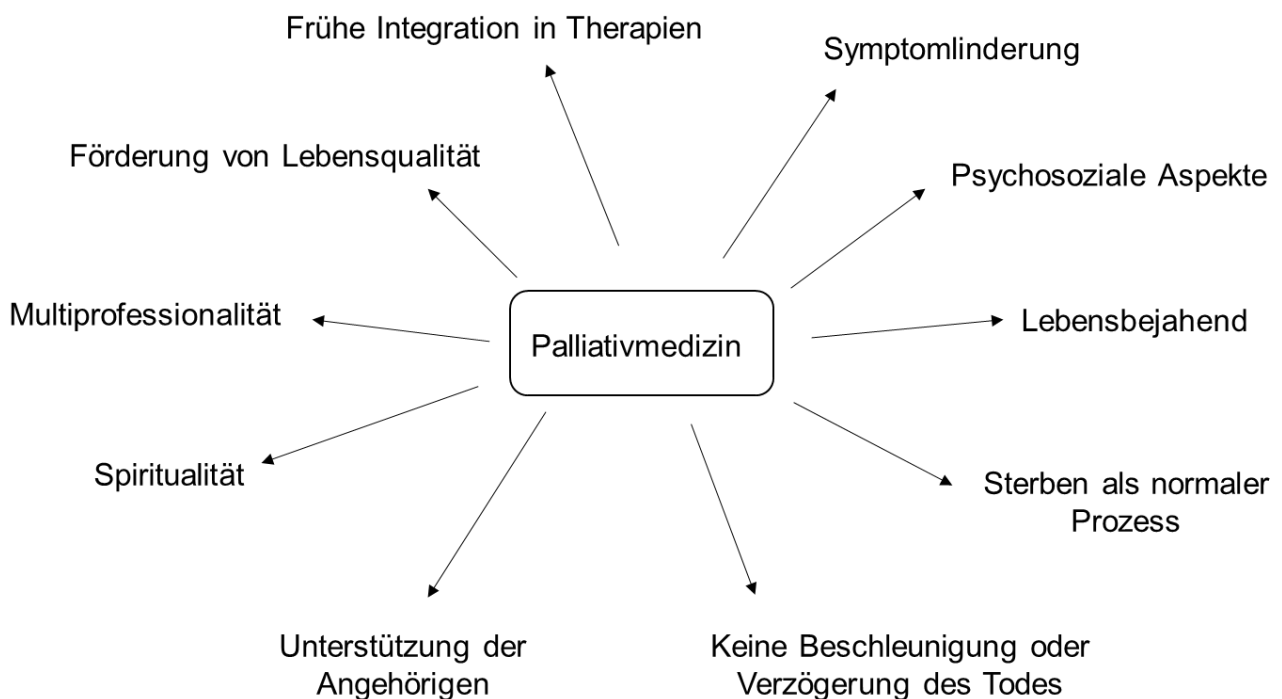
Kopfschmerzen haben eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Lipton *et al.*, 2007) und sind Ursache für eine relevante Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität der Betroffenen. So führt die Global Burden of Disease Studie der Weltgesundheitsorganisation (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017) die Migräne für den Zeitraum 2006 – 2016 an Platz zwei der am meisten beeinträchtigenden Erkrankungen. Der durch Kopfschmerzen verursachte Leidensdruck geht mit Einschränkungen im Alltagsleben, der Leistungs- und Arbeitsfähigkeit und entsprechenden sozioökonomischen Folgen einher. Gerade dann, wenn Kopfschmerz in besonderen Lebenslagen auftritt, die allein bereits als belastend empfunden werden, ist von einer noch ausgeprägteren Einschränkung auszugehen. Palliativpatienten befinden sich in solch einer besonderen Lebenslage und sind mit einem existenziell bedrohlichen Zustand konfrontiert. Die Therapie ist daher auf die Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität durch eine ganzheitliche, multiprofessionelle Behandlung ausgerichtet. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung zu untersuchen, ob Kopfschmerzen bei Palliativpatienten ein relevantes Symptom darstellen und wie stark dadurch ggf. die Lebensqualität eingeschränkt wird. Denn nur, wenn dieser mögliche Zusammenhang bekannt ist, kann zukünftig durch entsprechende Behandlung dazu beitragen werden, das Leid der Betroffenen zu lindern.

### 1.1 Definitionen

Kopfschmerzen stellen ein überaus häufiges Symptom dar. Die Lebenszeitprävalenz von Kopfschmerzen beträgt bis zu 90 Prozent (Dousset, Henry und Michel, 2000). Man unterscheidet primäre Kopfschmerzsyndrome (z.B. Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp oder trigeminoautonome Kopfschmerzsyndrome) von sekundären, die z.B. durch intrakranielle Prozesse wie Tumore, Blutungen oder Entzündungen ausgelöst werden. Kopfschmerzen werden nach der aktuellen Version der „International Classification of Headache Disorders“ (ICHD-3) eingeteilt ('Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition', 2018). Sie können anfallsartig-episodisch oder dauerhaft-chronisch auftreten. Insbesondere die chronischen Verläufe führen zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität und hohem Leidensdruck (Torres-Ferrús *et al.*, 2017). Eine adäquate Diagnostik, angepasst an die jeweilige Symptomatik mit

cerebraler Bildgebung und – falls erforderlich – weiterführenden Verfahren wie z.B. Liquordiagnostik, ist neben einer ausführlichen Anamnese entscheidend zur Einordnung des Syndroms und anschließenden Therapie.

In dieser Arbeit wurden Patienten untersucht, die sich in palliativmedizinischer Behandlung befinden. 2002 wurde der Begriff Palliativmedizin durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert. Sie ist definiert als Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und deren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen (siehe Abbildung 1). Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (WHO, 2002).

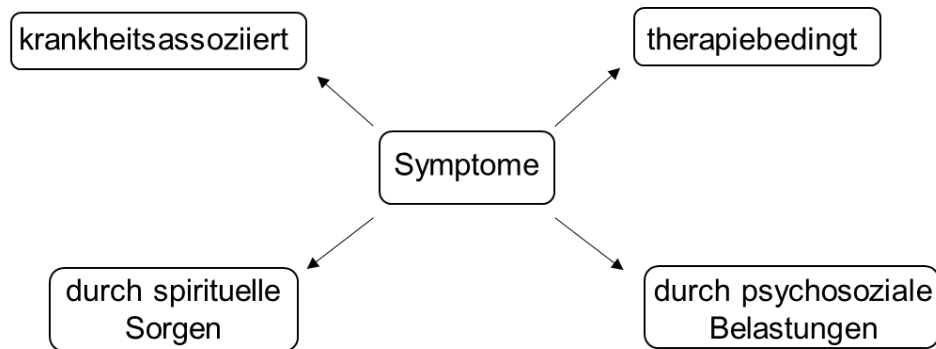


**Abbildung 1: Aspekte der Palliativmedizin**

Palliativversorgung wird in einem multidisziplinären Team in unterschiedlichen Strukturen wie z.B. Palliativstationen oder spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) angeboten. Dabei werden Patienten mit lebenslimitierenden Erkrankungen in einem ganzheitlichen therapeutischen Ansatz begleitet.

## 1.2 Häufige Symptome bei Palliativpatienten

Die Mehrzahl der Patienten auf einer Palliativstation leidet an fortgeschrittenen malignen Erkrankungen. Daher findet sich hierzu die umfangreichste Literatur. Die Symptome, die bei dieser Kohorte auftreten können, sind teilweise krankheitsassoziiert, iatrogene Therapiefolgen oder durch psychosoziale Belastungen aufgrund des palliativen Stadiums der Erkrankung bedingt (siehe Abbildung 2).



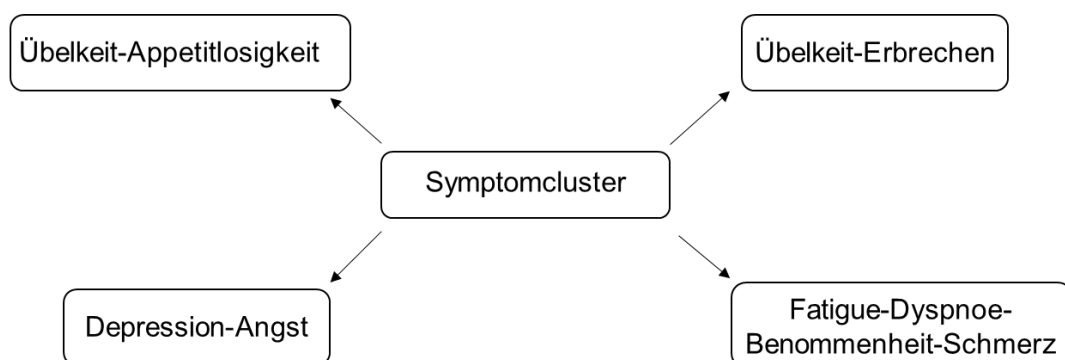
**Abbildung 2: Symptome bei Palliativpatienten**

Patienten mit Krebserkrankungen in Spätstadien haben multiple Beschwerden (Teunissen *et al.*, 2007; Davis und Kirkova, 2008). Im Mittel leiden Palliativpatienten unter mindestens sechs unterschiedlichen Symptomen (Chen und Lin, 2007; Fan, Filipczak und Chow, 2007; Esper, 2010). In einer Studie von Özalp und Kollegen waren die häufigsten Beschwerden Fatigue (95,4 Prozent), Gewichts- (91,2 Prozent) und Appetitverlust (89,4 Prozent), Schmerz (88,2 Prozent), Mundtrockenheit (87,6 Prozent), depressive Symptome (87,6 Prozent) und erhöhte Reizbarkeit (80,6 Prozent) (Özalp *et al.*, 2017). P. Esper hat die Symptome von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht und dabei zwischen unbehandelten Patienten und Patienten, die eine krebsspezifische Therapie erhielten, unterschieden (Esper, 2010). Die jeweiligen Symptome sind in Tabelle 1 aufgeführt. Auffällig ist insbesondere, dass Patienten, die eine Therapie erhielten, im Gegensatz zu unbehandelten Patienten Kopfschmerzen angegeben hatten.

**Tabelle 1: Symptome von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen**

Symptome von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen ohne Therapie (Potter <i>et al.</i> , 2003; Esper und Heidrich, 2005; Walsh und Rybicki, 2006; Cheung, Le und Zimmermann, 2009; Esper, 2010)	Symptome von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit krebsspezifischer Therapie (Lagman <i>et al.</i> , 2005; Honea, Brant und Beck, 2007; Yamagishi <i>et al.</i> , 2009; Esper, 2010)
<b>Schmerz</b> Dyspnoe Gewichtsverlust Obstipation Mundtrockenheit Geschmacksstörungen Schwäche Fatigue Depression Gedächtnisstörungen	<b>Schmerz</b> <b>Kopfschmerz</b> Neuropathie Arthralgien Hautveränderungen, Alopezie Dyspnoe Dysurie Stomatitis, Übelkeit/Erbrechen Gewichtsverlust Verdauungsstörungen Mundtrockenheit Geschmacksstörungen Schwäche, Fatigue Depression, Gedächtnisstörungen Delir, Schlafstörungen Stimmungsschwankungen

Man unterscheidet sog. Symptom-Cluster, die oft zusammen auftretende Beschwerde-Konstellationen beschreiben (Dodd, Miaskowski und Paul, 2001; Dong *et al.*, 2014). Die vier häufigsten Gruppierungen sind in Abbildung 3 dargestellt (Dong *et al.*, 2014). Hieraus ergeben sich neue therapeutische Ansätze, bei denen der Fokus nicht mehr in der Behandlung einzelner Symptome sondern von Symptomkonstellationen liegt (Esper, 2010; Xiao, 2010; Dong *et al.*, 2014).



**Abbildung 3: Die vier häufigsten Symptomcluster**

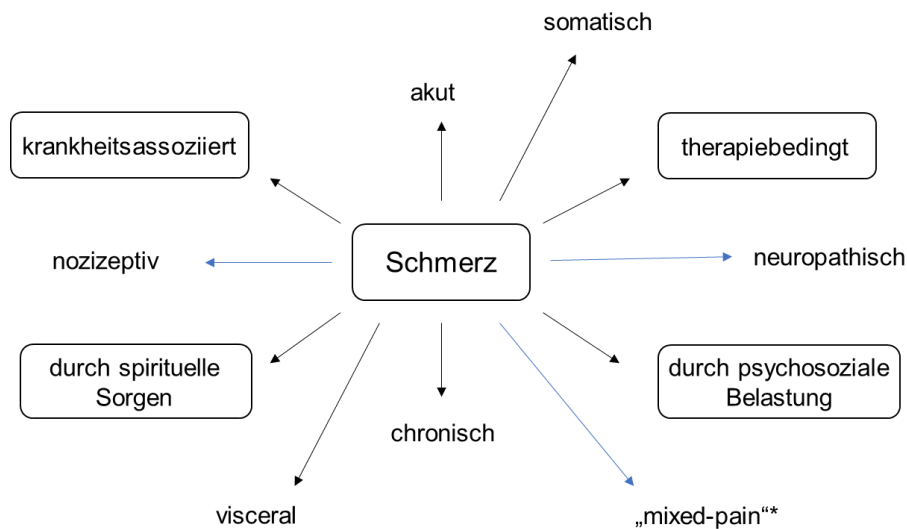
Diese Symptome sind im zeitlichen Verlauf in verschiedener Ausprägung vorhanden, sodass zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten unterschiedliche Beschwerdekompexe vorliegen können (Lasheen *et al.*, 2009a; Husain *et al.*, 2011a). Die Symptome werden dabei vom Progress der Grunderkrankung, den jeweiligen Therapien und der Auseinandersetzung mit einer zum Tode führenden Krankheit mit ihren psychosozialen Konsequenzen beeinflusst.

Darüber hinaus haben Faktoren wie Geschlecht, Bildungsgrad, Alter, kultureller Hintergrund und Sozialisierung einen Einfluss auf die Ausprägung und den Umgang mit den Beschwerden (Yates, 2017). So haben ältere Patienten u.a. aufgrund ihrer vermehrten Risikofaktoren und Komorbiditäten komplexere körperliche und psychosoziale Symptome als Jüngere (Yates *et al.*, 2015).

Für die Therapie von Palliativpatienten ist eine ausführliche Symptomevaluation besonders relevant. Zu diesem Zweck werden verschiedene Assessments, wie z.B. die Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) und das Minimal Documentation System (MIDOS) genutzt (Stiel *et al.*, 2010). Diese Instrumente konzentrieren sich auf die Ausprägung der Symptome Schmerz, Luftnot, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schwäche, Appetitmangel, Müdigkeit, Depressivität und Angst.

### **1.3 Schmerz bei Palliativpatienten**

Eines der häufigsten Symptome bei Patienten mit palliativen Erkrankungen ist Schmerz. Gerade Patienten mit malignen Tumorerkrankungen berichten zu Beginn der Krankheit in bis zu 50 Prozent der Fälle von Schmerzen (Chaplin und Morton, 1999; Chang *et al.*, 2006a). Im weiteren Verlauf leiden bis zu 80 Prozent an Schmerzen (Fairchild, 2010; Wagner, Blunk und Benrath, 2011; Perkins und Liu, 2016), wobei die Prävalenz von Schmerz unter anderem abhängig von der Erkrankung und deren Therapie ist. In mehr als einem Drittel der Fälle hat das Symptom Schmerz multiple pathophysiologische Ursachen (Chang *et al.*, 2006b). Die unterschiedlichen Aspekte von Schmerz sind in Abbildung 4 (S. 6) aufgeführt.



**Abbildung 4: Dimensionen des Schmerzes (\* „mixed-pain“ = gemischt neuropathischer und nozizeptiver Schmerz)**

Es werden akute und chronische Schmerzsyndrome unterschieden. Akuter Schmerz, der durch die Neoplasie verursacht wird, ist überwiegend nozizeptiv und kann durch verschiedene Mechanismen entstehen. Pathologische Frakturen, die vor allem bei Mamma-, Prostata- und Lungen-Malignomen auftreten, führen zu lokal begrenzten, plötzlich beginnenden Schmerzen (Portenoy und Ahmed, 2018). Tumore können durch Hohlorganobstruktion und -perforation zusätzlich zu viszerale Schmerzen spezifische Beschwerden wie z.B. Passagestörungen verursachen. Weitere Akutschmerz verursachende Prozesse sind Einblutungen in die Neoplasie durch Gefäßdestruktion oder Thrombosen im Rahmen der malignen prothrombotischen Gerinnungssituation (Timp *et al.*, 2013). Eine seltene Ursache von akuten Nacken- und Kopfschmerzen ist die Kompression der V. cava superior durch maligne Prozesse des Mediastinums (Portenoy und Ahmed, 2018; Wilson *et al.*, 2007).

Chronische Schmerzen bei Krebserkrankten sind zu zwei Dritteln durch den Tumor selbst verursacht (Portenoy und Ahmed, 2018). So können Knochenmetastasen nicht nur zu Akutschmerz führen, sondern auch chronifizieren. Abhängig von der Lokalisation des Tumors treten die Schmerzen z.B. im Bereich der Wirbelsäule, des Beckens oder der Schädelbasis auf. Bei Mamma- und Prostata-Karzinomen können Schädelbasismetastasen vorkommen, die neben Schmerz eine ipsilaterale Hirnnervenschädigung hervorrufen können (Laigle-Donadey *et al.*, 2005).

Eine Schädigung von Muskulatur und Weichteilgewebe durch z.B. lokal infiltrierendes Wachstum oder metabolische Veränderungen löst ebenfalls chronische Schmerzen aus (Portenoy und Ahmed, 2018). Durch Infiltration viszeraler Organe und Strukturen entstehen Schmerzen z.B. im Bereich der Oberbauchorgane wie Leber, Magen und Pankreas, die nicht nur lokal auftreten, sondern auch in sog. Head'sche Zonen ausstrahlen. Dabei handelt es sich um Hautareale, in die der Schmerz der inneren Organe projiziert wird. Somatosensorische Afferenzen aus der Haut und viszerosensible Afferenzen aus den Organen konvergieren auf gemeinsame Neurone des Tractus spinothalamicus im Rückenmark. Im somatosensorischen Kortex wird der eingehende Reiz der Viszeronozeptoren dem entsprechenden Dermatome, der sog. Head-Zone, zugeordnet und führt so zu einem „projizierten“ Schmerz.

In etwa 20 Prozent sind Schmerzen bei malignen Grunderkrankungen therapieassoziiert (Chang *et al.*, 2006b). Tabelle 2 zeigt einige schmerzhafte Komplikationen durch Chemotherapie.

**Tabelle 2: Schmerzhafte Komplikationen durch Chemotherapie**

Komplikation	Auslöser/Erläuterung
Mukositis	am häufigsten durch MTX <sup>1</sup> , 5-FU <sup>2</sup> , Doxorubicin (Lalla <i>et al.</i> , 2014; Portenoy und Ahmed, 2018)
Polyneuropathie	Vincaalkaloide, Taxane, Platinverbindungen
Orofazialer Schmerz	Vincristin (McCarthy und Skillings, 1992)
Arthralgien, Myalgien, Knochenschmerzen	z.B. durch Paclitaxel, Tretionin (Portenoy und Ahmed, 2018)
Kutane Schmerzen	z.B. palmar-plantare Erythrodysthäsie
Kopfschmerzen	intrathekal MTX <sup>1</sup> , Cytarabin
Abdominelle Schmerzen	intraperitoneale Chemotherapie (Jaaback, Johnson und Lawrie, 2016), intravesikale Behandlungen (Shelley <i>et al.</i> , 2004), transarterielle Chemoembolisation (Cheng <i>et al.</i> , 2014)

<sup>1</sup>Methotrexat; <sup>2</sup>5-Fluoruracil

Die häufigste schmerzhafte Komplikation einer Chemotherapie ist die orale Mukositis. Die Affektion der Mukosa kann auf den gesamten Gastrointestinaltrakt ausgedehnt sein und so neben den oralen Symptomen auch Störungen der Verdauung mit Übelkeit und Erbrechen oder Diarrhoen auslösen.

Eine weitere häufige Komplikation der Chemotherapie ist die Polyneuropathie, die sich auch durch einen akuten Schmerz mit neuropathischer Komponente und Parästhesien manifestieren kann. Die Symptome können durch das Beenden des auslösenden Agens



remittieren. Oft kommt es jedoch zu Chronifizierung. Neben rein sensiblen Polyneuropathien kann eine motorische Mitbeteiligung in Form von Paresen auftreten (Portenoy und Ahmed, 2018; Staff *et al.*, 2017). Eine Studie zeigte, dass Vincristin orofazialen Schmerz durch Affektion trigeminaler und glossopharyngealer Strukturen auslösen kann (McCarthy und Skillings, 1992).

Insbesondere die intrathekale Applikation von Chemotherapeutika kann Kopfschmerzen unterschiedlicher Intensität und mit variierendem Rezidivrisiko bei erneuter Applikation verursachen (De la Riva *et al.*, 2017). Nicht zuletzt können akute Schmerzen im Rahmen der Infusion von Chemotherapeutika aufgrund von Paravasation, chemischer Phlebitis und venösen Spasmen auftreten (Portenoy und Ahmed, 2018; Yildizeli *et al.*, 2004).

Auch Radiotherapie kann ebenfalls zu schmerzhaften Komplikationen führen (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Schmerzhaft Komplikationen durch Radiotherapie**

Komplikation	Erläuterung
Mukositis	z.B. orale Mukositis (Maria, Eliopoulos und Muanza, 2017; Kommalapati <i>et al.</i> , 2018), Enteritis, Proctitis, Cystitis (Portenoy und Ahmed, 2018)
Knochenschmerzen	30 – 40 % nach Bestrahlung von Knochenmetastasen (Loblaw <i>et al.</i> , 2007; Hird <i>et al.</i> , 2009)
Lymphödem	1/3 mit Schmerzen auftretend (Paskett, 2015; Portenoy und Ahmed, 2018)
Neurogene Schäden	z.B. Plexusschädigungen, Myelopathie

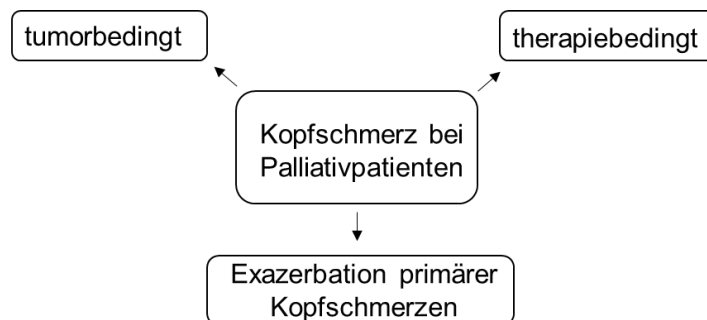
Eine radiogene Mukositis tritt abhängig vom Bestrahlungsfeld in verschiedenen Lokalisationen auf. Die Beschwerden entwickeln sich innerhalb von ein bis zwei Wochen und sind in der Regel reversibel (Portenoy und Ahmed, 2018).

Neurogene Schäden sind ebenfalls mögliche Bestrahlungsfolgen, die zu Schmerzen führen können. Hier sind insbesondere Plexusschädigungen abhängig vom Bestrahlungsfeld erwähnenswert. Diese entwickeln sich Monate bis Jahre nach der Radiotherapie und sind normalerweise weniger schmerzhaft als Plexopathien durch Tumordinfiltration. Um die Genese einzuordnen, sind Bildgebung und ggf. Biopsie nötig (Dropcho, 2010; Delanian, Lefaix und Pradat, 2012; Portenoy und Ahmed, 2018). Durch Bestrahlung kann es des Weiteren zu einer Myelopathie kommen, die neben Schmerzen auch autonome Funktionsstörungen, sensible und motorische Defizite verursacht.

Die Therapie der verschiedenen Schmerzsyndrome richtet sich nach deren Ursprung und reicht vom Einsatz der üblichen Analgetika nach WHO-Stufenschema (World Health Organization, 1986), über palliative Chemo- und Radio-Therapie zu chirurgischen und additiven bzw. komplementärmedizinischen Verfahren. Dabei stellen neuropathischer Schmerz, das Auftreten von „Incident Pain“ (akute Schmerzexazerbation bei eigentlich angemessen medikamentös eingestelltem, kontrolliertem Dauerschmerz), psychosoziale Belastung, Suchtverhalten und moderate bis starke Schmerzintensität Prädiktoren für die Notwendigkeit eines anspruchsvolleren, komplexen Managements des Schmerzsyndroms dar. Dies ist vergesellschaftet mit höheren Dosen von Opioiden, einer längeren Dauer bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzkontrolle und der Notwendigkeit von analgetischen Kombinationstherapien (Fainsinger *et al.*, 2010).

## 1.4 Kopfschmerz bei Palliativpatienten

Nach aktuellem Kenntnisstand wurden bislang keine Studien zur Prävalenz und zum Charakter von Kopfschmerzen bei Palliativpatienten publiziert. Hingegen ist die Gruppe der Patienten mit intrakranieller Neoplasie gut untersucht. Kopfschmerzen haben hier verschiedene Ursachen und können z.B. tumorbedingt oder therapieassoziiert auftreten (siehe Abbildung 5).



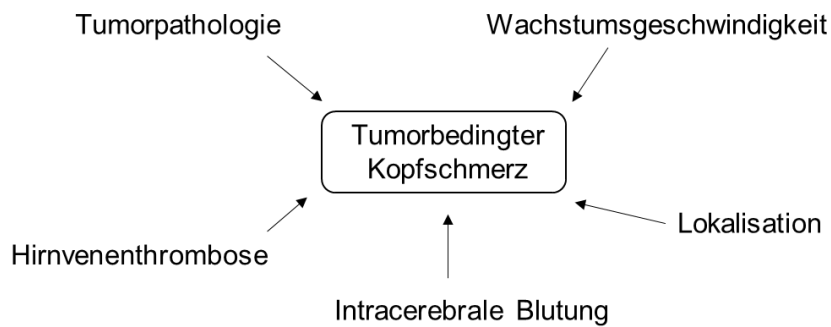
**Abbildung 5: Kopfschmerz bei Palliativpatienten**

Auch wenn von Patienten oft befürchtet, sind Kopfschmerzen selten auf einen intrakraniellen Tumor zurückzuführen. In einer Studie von Kernick und Kollegen betrug das Risiko einer intrakraniellen Neoplasie beim Vorhandensein unspezifischer Kopfschmerzen 0,15 Prozent. Waren Kopfschmerzen, die die Kriterien einer primären Kopfschmerzerkrankung erfüllten, vorhanden, lag das Risiko bei 0,045 Prozent (Kernick *et al.*, 2008).

Betrachtet man die Patienten, bei denen bereits eine intrakranielle Neoplasie bekannt ist, ist Kopfschmerz mit 48 bis 71 Prozent ein häufiges Symptom (Forsyth und Posner, 1993; Pfund *et al.*, 1999; Valentinis *et al.*, 2010; Kirby und Purdy, 2014). Verursacht die intrakranielle Neoplasie erhöhten Hirndruck, steigt die Prävalenz von Kopfschmerzen auf 86 bis 95 Prozent (Nelson und Taylor, 2014). Allerdings ist Kopfschmerz als alleiniges Symptom einer intrakraniellen Neoplasie selten und tritt nur in bis zu 10 Prozent der Fälle auf (Vázquez-Barquero *et al.*, 1994; Schankin *et al.*, 2007; Goffaux und Fortin, 2010).

Pathophysiologisch gibt es verschiedene Hypothesen, die die Genese der Schmerzen erklären. So beschreibt z.B. die sog. Traktionshypothese, dass Kopfschmerzen durch Zug an extra- und intrakraniellen schmerzsensitiven Strukturen entstehen (Dalessio, 1978). Dies ist insbesondere bei erhöhtem intrakranielltem Druck relevant. Betroffene Patienten beschreiben ihre Kopfschmerzen oft als stark, aber relativ kurzzeitig. Dies wird unter anderem durch eine periodische Obstruktion des Ventrikelsystems erklärt, ausgelöst durch z.B. Änderungen der Körperlage oder Valsalva-artige Manöver wie Husten oder Pressen (Goffaux und Fortin, 2010). Daneben werden Kopfschmerzen durch Prozesse wie periphere und zentrale Sensitivierung unterhalten (Welch, 2003).

Die Häufigkeit der Kopfschmerzen ist abhängig von der Lokalisation und der Tumorpathologie (siehe Abbildung 6, S. 11). So beschrieben etwa Greenberg und Kollegen je nach Position von Schädelbasismetastasen fünf Syndrome (orbital, parasellär, mittlere Schädelgrube, Foramen jugulare und Condylus occipitalis), welche zu unterschiedlichen Kopfschmerzen mit ipsilateralen Hirnnervenausfällen führen können (Greenberg *et al.*, 1981). Die Wachstumsgeschwindigkeit korreliert mit dem Auftreten von Kopfschmerzen. Vor allem rasch progrediente Glioblastome und Hypophysenadenome führen zu Schmerzen, wohingegen bei langsam wachsenden Tumoren, wie z.B. Meningeomen, seltener Kopfschmerzen auftreten, da sich die umgebenden schmerzsensitiven Strukturen adaptieren können und das Begleitödem in der Regel nicht so stark ausgeprägt ist (Valentinis *et al.*, 2010).



**Abbildung 6: Ursachen von tumorbedingtem Kopfschmerz**

In einer Studie von Comelli und Kollegen berichteten 15 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Hirntumors Kopfschmerzen (Comelli *et al.*, 2017). Pace und Kollegen untersuchten 169 Hirntumorpatienten in ihren letzten Lebensmonaten. Hier gaben 36 Prozent Kopfschmerzen an. Bestand eine meningeale Beteiligung, erforderte dies eine multimodale Schmerztherapie mit Steroiden, Opioiden und Antikonvulsiva (Pace *et al.*, 2009).

Patienten mit einer positiven Kopfschmerzanamnese leiden häufiger an Kopfschmerzen im Zusammenhang mit einer Hirntumor-Erkrankung (64 vs. 38 Prozent) (Valentinis *et al.*, 2010).

Schmerzen in anderen Körperregionen spielen bei Hirntumorpatienten nur eine untergeordnete Rolle (10 bis 30 Prozent), wobei auch diese im Krankheitsverlauf zunehmen. Im Gegensatz dazu sind diese Art von Schmerzen bei systemischen Krebserkrankungen mit 32 bis 90 Prozent deutlich häufiger (Pace *et al.*, 2009).

Eine Besonderheit stellen Hypophysentumore dar. Sie führen in 40 bis 70 Prozent zu Kopfschmerzen (Levy *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2011; Schankin *et al.*, 2012). Auffällig ist hierbei die häufige Präsentation in Form eines trigeminoautonomen Kopfschmerzes (Levy, 2011). Außerdem führen Blutungen oder Infarkte in einem Hypophysentumor zu starken Kopfschmerzen verbunden mit Sehstörungen, Störungen der Augenbewegungen, Taubheit im Gesicht, Somnolenz und Hypophyseninsuffizienz (Biousse, Newman und Oyesiku, 2001; Turgut *et al.*, 2010).

Kopfschmerzen können nicht nur durch hirneigene Tumore, sondern auch durch Metastasen entstehen. Jeder maligne Tumor kann in unterschiedlicher Häufigkeit cerebrale Metastasen verursachen. Die Inzidenz jener ist in den letzten Jahrzehnten

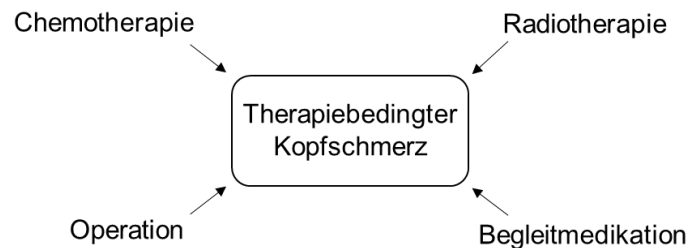
gestiegen. Dies liegt zum einen an den besseren bildgebenden Möglichkeiten. Zum anderen erhöht das längere Überleben durch weiterentwickelte Therapien das Risiko cerebraler Metastasierung. Außerdem tragen Medikamente mit reduzierter Liquorgängigkeit zu dieser Entwicklung bei. Deshalb können cerebrale Absiedlungen auch bei gut beherrschter systemischer Erkrankung auftreten (Gállego Pérez-Larraya und Hildebrand, 2014). Nicht zuletzt werden im Rahmen von Staginguntersuchungen asymptomatische Metastasen erkannt. 20 bis 40 Prozent der an Malignomen erkrankten Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf cerebrale Metastasen (Posner und Chernik, 1978; Schouten *et al.*, 2002; Wong *et al.*, 2009). Hirnmetastasen sind damit die häufigste neurologische Komplikation von malignen Erkrankungen und zugleich die häufigste Art von Hirntumoren (Gállego Pérez-Larraya und Hildebrand, 2014). Mehrheitlich kommen cerebralen Metastasen bei Tumoren der Lunge und Brust sowie malignen Melanomen vor (Gállego Pérez-Larraya und Hildebrand, 2014). Wenn Patienten mit malignen Erkrankungen einen neu aufgetretenen Kopfschmerz oder eine Änderung ihrer bekannten Kopfschmerzen angeben, findet sich in 30 bis 50 Prozent eine cerebrale Metastasierung (Christiaans *et al.*, 2002; Argyriou *et al.*, 2006).

50 Prozent der Patienten mit intracerebralen Metastasen leiden unter Kopfschmerzen. Diese haben überwiegend den Charakter von Kopfschmerzen vom Spannungstyp und sind weniger häufig migräneartig (Forsyth und Posner, 1993). Der „klassische“ Kopfschmerz bei intrakraniellen Raumforderungen tritt nur in einem Viertel bis einem Drittel der Patienten auf (Forsyth und Posner, 1993; Gállego Pérez-Larraya und Hildebrand, 2014). Dieser zeichnet sich durch ein frühmorgendliches Maximum, Zunahme bei Valsalva-Manöver, begleitende Übelkeit und Erbrechen, sowie Besserung durch Entfernung des Tumors bzw. den Einsatz von Steroiden aus ('Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition', 2018). Der Kopfschmerz bei intrakraniellen Metastasen hat in der Regel eine leichte Intensität (Wong *et al.*, 2009), nimmt im zeitlichen Verlauf aber zu.

Intrakranielle Blutungen sind eine weitere Ursache für Kopfschmerzen. In einer Gruppe von 208 Patienten mit malignen Erkrankungen waren 61 Prozent der intrakraniellen Hämorrhagien eingeblutete Tumore. In der Allgemeinbevölkerung liegt das Risiko für diese Art der Blutungsquelle bei weniger als 10 Prozent (Navi *et al.*, 2010).

Auch leptomeningeale Metastasen können zu ausgeprägten Schmerzen führen. Sie treten häufig bei malignen hämatologischen Erkrankungen sowie Brust- und Lungen-Karzinomen auf (Drappatz und Batchelor, 2007; Stojmenović *et al.*, 2016; Wang, Bertalan und Brastianos, 2018). Idealerweise werden diese durch eine kontrastmittelgestützte Kernspintomographie und Liquordiagnostik nachgewiesen. Die Schmerzen sind typischerweise in Kopf, Nacken oder Rücken lokalisiert. Dabei gleichen sie dem Charakter von Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder Migräne. Des Weiteren wird von einer Schmerzzunahme bei Valsalva-Manövern berichtet. Begleitend können neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle oder kognitive Störungen bestehen (Portenoy und Ahmed, 2018).

Therapiebedingte Kopfschmerzen können als Folge von Operation, Bestrahlung, Chemotherapie oder Begleitmedikation auftreten (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7: Ursachen von therapiebedingtem Kopfschmerz**

Nach neurochirurgischen Operationen bei intrakraniellen Raumforderungen können in bis zu 60 Prozent sog. Postkraniotomie-Kopfschmerzen auftreten. Dabei sind diese Art von Schmerzen im Gegensatz zu tumorbedingtem Kopfschmerz dermatom-assoziiert, somatisch und in der Regel relativ rasch regredient (Gee, Ishaq und Vijayan, 2003; Goffaux und Fortin, 2010). Die Ausprägung des Postkraniotomie-Kopfschmerzes hängt wesentlich vom Zugangsweg und damit vom Ausmaß der Weichteilschädigung ab. Er ist in der Regel ipsilateral zum Zugang lokalisiert und temporär vorhanden (Gee, Ishaq und Vijayan, 2003). In Fallberichten wird das Auftreten von Münzkopfschmerz nach transssphenoidalen Operationen beschrieben (Yin *et al.*, 2013). Dieses seltene Kopfschmerzsyndrom wurde bislang als primäre Kopfschmerz Erkrankung gewertet und bezeichnet einen attackenartigen Kopfschmerz in einem umschriebenen, münzgroßen Areal ('Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition', 2018). Pathophysiologisch wird bei den postoperativen Fällen ein übertragener Schmerz, sog.

„referred pain“, durch Verletzung sellärer bzw. parasellärer Strukturen diskutiert (Yin *et al.*, 2013).

Nach Bestrahlung des Hirns oder angrenzender Strukturen können Kopfschmerzen akut, innerhalb von zwei Wochen, oder subakut, nach ein bis sechs Monaten, entstehen. Diese werden durch das entstehende Ödem ausgelöst und können von Übelkeit, Erbrechen und fokalneurologischen Ausfällen begleitet sein (Goffaux und Fortin, 2010). Zusätzlich gibt es Kopfschmerzen als Spätfolgen durch Radiotherapie, die sich als Strahlennekrose oder SMART-Syndrom (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) manifestieren (Bompaire *et al.*, 2017).

Auch Chemotherapie und Begleitmedikation können Kopfschmerzen auslösen. Das bei malignen Gliomen eingesetzte Temozolomid verursacht bei 25 Prozent der Patienten Kopfschmerzen (Yung *et al.*, 2000). Auch bei dem selektiven Serotonin-Typ-3-Rezeptor-Antagonist Ondansetron, welcher gegen Chemotherapie-induzierte Übelkeit verabreicht wird, sind Fälle von symptomatischen Kopfschmerzen bekannt (Kalaycio *et al.*, 1998). Ebenso können Kopfschmerzen aufgrund einer zu raschen Beendigung einer Behandlung mit Kortikosteroiden entstehen. Dies wird z.B. über ein Rebound-Phänomen eines bestehenden Hirnödems vermittelt (Kirby und Purdy, 2014). Nach intrathekaler Applikation von Chemotherapeutika kommt es in 20 Prozent der Fälle zu Kopfschmerzen (De la Riva *et al.*, 2017).

Eine weitere mögliche Ursache von Kopfschmerzen bei Palliativpatienten ist das posteriore reversible Encephalopathie-Syndrom (PRES), welches durch Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Sehstörungen und epileptische Anfälle gekennzeichnet ist. Typische Auslöser für ein PRES sind u.a. arterielle Hypertension, Nierenerkrankungen sowie metabolische, vaskuläre oder infektiöse Erkrankungen. Die Prävalenz des PRES bei Patienten mit malignen Erkrankungen ist in den letzten Jahren steigend. Dies ist u.a. auf die steigende Komplexität der antineoplastischen Therapien und deren Nebenwirkungen und Komplikationen zurückzuführen. So können zytotoxische Chemotherapeutika, gezielte Therapien (targeted therapy), Immunsuppressiva und Kortikosteroide ein PRES auslösen (Le und Loghin, 2014). Immuntherapien können einerseits über Wirkung am primären Epitop andererseits sekundär über komplexe Interaktionen (wie z.B. durch Bildung von Immunkomplexen) symptomatische Kopfschmerzen wie beispielsweise eine Hypophysitis verursachen, die wiederum Kopfschmerzen auslösen kann (Subbiah und Maiti, 2016).

Bei Auftreten von zyklischer, wiederkehrender Übelkeit und Erbrechen sollte auch eine Migräne als Ursache in Erwägung gezogen werden. Die Wahrscheinlichkeit dieser Diagnose wird durch eine positive Familienanamnese und/oder frühere Migräneattacken erhöht (Hirst und Noble, 2009). Hierbei tritt die Möglichkeit der Erstmanifestation eher seltener als die Reaktivierung durch somatische Faktoren wie z.B. die Reizung trigeminaler Strukturen oder die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren durch den Tumor, auf. Daneben können auch psychiatrische Komorbiditäten im Rahmen der malignen Erkrankung zu solchen Beschwerden beitragen.

### **1.5 Kopfschmerz und psychiatrische Komorbidität**

Zwischen Kopfschmerzen und psychiatrischen Syndromen sind Komorbiditäten bekannt. Insbesondere zwischen Migräne und Depression bzw. Angst und Panikstörungen bestehen bidirektionale Beziehungen (Rappaport *et al.*, 1987; Breslau *et al.*, 2001, 2003).

### **1.6 Ziele der Arbeit**

Ziele dieser explorativen Pilotstudie sind:

- die Prävalenz und Charakteristika von Kopfschmerzen bei Patienten in palliativmedizinischer Behandlung zu erheben
- insbesondere die Verteilung unterschiedlicher Kopfschmerzdiagnosen, die Häufigkeit der Kopfschmerzen (episodisch vs. chronisch) und der zeitliche Zusammenhang zwischen der Entstehung der Kopfschmerzen und der Entwicklung der Grunderkrankung, die zur palliativmedizinischen Behandlung führte, zu untersuchen
- zwischen krankheits- (z.B. im Rahmen von Hirnmetastasen) und therapiebedingten Kopfschmerzformen zu unterscheiden
- die kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität und begleitende psychosoziale Belastungen bzw. psychiatrische Komorbiditäten wie Depression und Angststörungen zu erfassen und zu untersuchen, ob eine Beziehung zu Kopfschmerzen besteht



## 2. Methodik

### 2.1 Beschreibung des Projekts

Ziel dieser prospektiven, epidemiologischen Studie war die Erhebung der Häufigkeit sowie der Charakteristika von Kopfschmerzen bei Patienten auf der Palliativstation der Universitätsmedizin Rostock.

### 2.2 Studiendesign und Ablauf

Die vorliegende prospektive, epidemiologische Studie hat pilotisierenden Charakter. Über einen Zeitraum von April 2016 bis Januar 2018 wurden konsekutiv alle Patienten der Palliativstation auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen befragt. Im Falle einer positiven Antwort wurden eine strukturierte Kopfschmerzanamnese erhoben, eine neurologische Untersuchung durchgeführt und die Kopfschmerzen charakterisiert und klassifiziert. Zudem wurden relevante Komorbiditäten, die kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität sowie psychosoziale Komorbiditäten und Belastungsfaktoren über validierte Fragebögen erfasst. Bei Patienten ohne Kopfschmerzen wurden neben allgemeinen Angaben ebenfalls relevante Komorbiditäten, die kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität sowie psychosoziale Komorbiditäten und Belastungsfaktoren bestimmt. Abbildung 8 zeigt das Studiendesign.

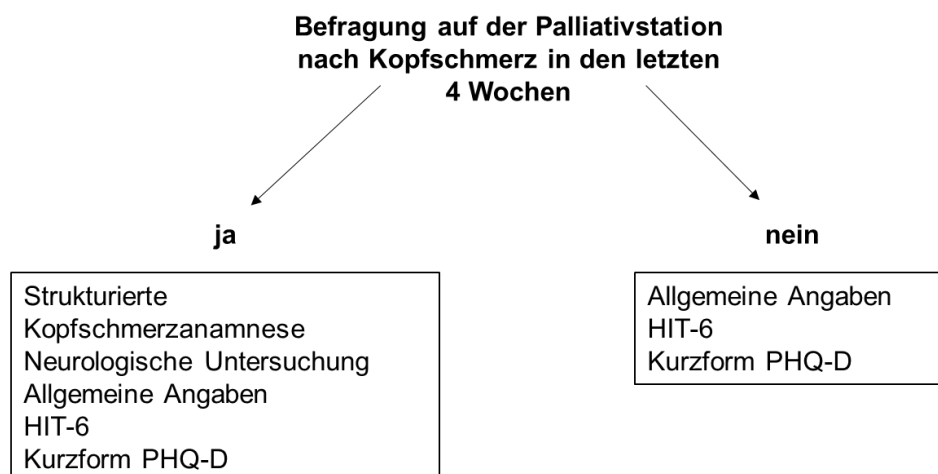


Abbildung 8: Studiendesign

## **2.3 Beschreibung der Stichprobe**

Die Patienten wurden unabhängig von der zur palliativmedizinischen Behandlung führenden Grunderkrankung auf der interdisziplinären Palliativstation der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren, die ausreichend vigilant und vollständig orientiert waren. Außerdem mussten ausreichende Deutschkenntnisse vorliegen.

## **2.4 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde der lokalen Ethikkommission an der Universitätsmedizin Rostock angezeigt. Es liegt ein positives Votum vor (Registriernummer: A 2016-0049).

## **2.5 Untersuchte Variablen und deren Erfassung**

Pseudonymisiert wurden aus den Patientenakten allgemeine epidemiologische Daten wie Alter, Geschlecht, Anzahl der Tage auf der Palliativstation, Haupt- und Nebendiagnosen, sowie die aktuelle Medikation entnommen. Außerdem wurden Angaben aus den speziellen palliativmedizinischen Aufnahmebögen bezüglich des Vorhandenseins von Kopfschmerz und anders lokalisierten Schmerzen erfasst.

Gaben Patienten Kopfschmerzen in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss an, wurde eine strukturierte Kopfschmerzanamnese (siehe B.1) erhoben. Die Anamneseerhebung wurde durch eine neurologisch tätige und in der Diagnose und Behandlung von Kopfschmerzen erfahrene Kollegin durchgeführt. Diese orientierte sich an der aktuellen Version der IHS-Kopfschmerzklassifikation ('Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition', 2018). In Tabelle 4 (S. 18) sind die erfragten Charakteristika aufgeführt.

Daneben wurde erfragt, seit wann die Kopfschmerzen bestehen, ob Kopfschmerzen und ggf. eine ärztlich gestellte Kopfschmerzdiagnose bekannt sind, der Kopfschmerzbeginn schlagartig verlief und ob am Einschlusstag Kopfschmerzen bestanden. Kopfschmerzen, die sich im zeitlichen Verlauf zur malignen Grunderkrankung entwickelten, wurden als *de-novo*-Kopfschmerzen klassifiziert. Andernfalls handelte es sich um bekannte Kopfschmerzen, welche entweder unverändert bestanden oder reaktiviert bzw. akzentuiert vorkamen. Weiterhin wurde nach Kopfschmerzen in der Familienanamnese gefragt.

Tabelle 4: Items der Kopfschmerzanamnese

Kopfschmerz-Item	Beschreibung
Lokalisation	einseitig/beidseitig frontal, occipital, parietal, temporal, periorbital, andere
Ausstrahlung	ja (wohin), nein
Charakter	dumpf/drückend, stechend, brennend, pulsierend/pochend, anders
Stärke	Numerische Ratingskala (NRS) 0/10 – 10/10 maximal, durchschnittlich
Dauer	einmalig, Attacken, dauerhaft (falls einmalig oder Attacken: Sekunden, Minuten, Stunden oder Tage)
Frequenz	Anzahl Kopfschmerz-Tage/Monat (< 15 Tage, ≥ 15 Tage)
Tageszeitliche Rhythmik	Wenn ja, wie?
Auslöser/Verstärker	z.B. kauen/essen, sprechen, körperliche Anstrengung, bestimmte Nahrungsmittel, unregelmäßiges Essen/Trinken, Stress/Stressabfall, Alkohol, Menstruation, andere
Besserung durch	nähere Erläuterung
Begleitsymptomatik	Übelkeit, Erbrechen, Photo-, Phono-, Osmophobie, autonome Begleitsymptome (z.B. Lacrimation, Miosis, Ptosis), Nackenschmerzen, Lageabhängigkeit, Bewegungsdrang, Rückzugstendenz, Zunahme bei Anstrengung, Zunahme bei Niesen/Husten/Pressen, andere
Begleitsymptome	einseitig, beidseitig
Aura	visuell, sensibel, Sprachstörungen, andere

Auch wurden alle eingeschlossenen Patienten nach Schmerzen in anderer Lokalisation zum Untersuchungszeitpunkt befragt.

Außerdem wurden das Vorhandensein einer intrakraniellen Neoplasie, ggf. auch der raumfordernde Effekt der Neoplasie und das Vorhandensein einer Meningeosis carcinomatosa erfasst. Aus den vorliegenden Epikrisen und mit Hilfe des elektronischen Archivs der radiologischen Bilder wurde festgestellt, ob eine aktuelle zerebrale Bildgebung vorlag. In den Fällen mit bekannter Neoplasie, wurden die Bilder retrospektiv von einem erfahrenen Radiologen nachbefundet.

Die zerebrale Bildgebung durfte nicht länger als drei Monate vor Studieneinschluss durchgeführt worden sein und wurde nur dann als unauffällig gewertet, wenn eine kontrastmittelgestützte Sequenz keinen Hinweis auf eine Neoplasie ergab. Bei bekannter intrakranieller Neoplasie oder Meningeosis musste eine cerebrale Bildgebung, die nicht älter als ein Jahr vor Studieneinschluss war, vorliegen. Alle Fälle, die keine der beiden Kategorien erfüllten, wurden als „keine aktuelle Diagnostik vorhanden“ deklariert. Ein

raumfordernder Effekt lag vor, wenn eine Kompression der Seitenventrikel, ein Mittellinien-Shift oder eine Herniation bzw. ein Liquoraufstau bestanden.

Objektivierbare neurologische Symptome wurden durch eine ausführliche körperliche Untersuchung festgestellt.

Selbstberichtete Depressivität und Angst wurden mittels der autorisierten deutschen Kurzform des Patient-Health-Questionnaire (PHQ-D) erfasst (siehe B.2). Depressivität wurde dabei durch den Teilbereich PHQ-9 untersucht. Dieser ist ein validiertes Testinstrument zur Detektierung von depressiven Syndromen und basiert auf den diagnostischen Kriterien des DSM-IV (American Psychiatric Association, 1998). Dabei wird ein Summenwert aus neun Fragen gebildet und erlaubt so Rückschlüsse auf den Schweregrad der Depressivität (Manea, Gilbody und McMillan, 2015). Die Summenwerte liegen zwischen 0 und 27 (siehe Tabelle 5). Löwe und Kollegen haben die deutsche Version des PHQ in seiner ausführlichen und Kurzform validiert ('Screening psychischer Störungen in der Primärmedizin: Validierung des „Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D)“', 2002).

**Tabelle 5: Skalensummenwerte des PHQ-9**

Skalensummenwert	Schweregrad der Depression
1 – 4	Minimale depressive Symptomatik
5 – 9	Milde depressive Symptomatik
10 – 14	Mittelgradige depressive Symptomatik
15 – 27	Schwere depressive Symptomatik

Ergänzt wird die Kurzform des PHQ-D durch ein Fragenmodul zum Thema Angst und Panik und einen abschließenden Abschnitt zur Einschränkung der psychosozialen Funktionsfähigkeit bzw. Lebensqualität durch die zuvor abgefragten Symptome Depressivität und Angst.

Die kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität wurde durch den Headache-Impact-Test-6 (HIT-6) detektiert (siehe B.3). Der Fragebogen wurde als Kurzform aus dem 47 Items umfassenden Headache-Impact-Test entwickelt (Bjorner, Kosinski und Jr, 2003). Er besteht aus sechs Fragen und ist metrisch skaliert, wobei Summenwerte zwischen 36 und 78 erreicht werden können (siehe Tabelle 6, S. 20). Höhere Punktwerte entsprechen einer stärkeren Belastung des täglichen Lebens durch Kopfschmerzen. Der HIT-6 wurde als Screening- und Monitoring-Instrument für den

Einsatz in klinischer Forschung und Praxis entwickelt (Kosinski *et al.*, 2003) und ist in einer deutschen Version validiert (Martin *et al.*, 2004).

**Tabelle 6: Skalensummenwerte des HIT-6**

Skalensummenwert	Auswirkung auf die Lebensqualität
36 – 49	keine bis geringe Auswirkung („no or little impact“)
50 – 55	mittelgradige Auswirkung („some impact“)
56 – 59	erhebliche Auswirkung („substantial impact“)
60 – 78	starke Auswirkung („very severe impact“)

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt.

Dabei wurden die deskriptiven Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung analysiert. Durch Kreuztabellen wurden die Häufigkeiten bidirektional ermittelt und die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Variablen bzw. möglichen Einflussgrößen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Im Fall von sehr niedrigen erwarteten Häufigkeiten wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt.

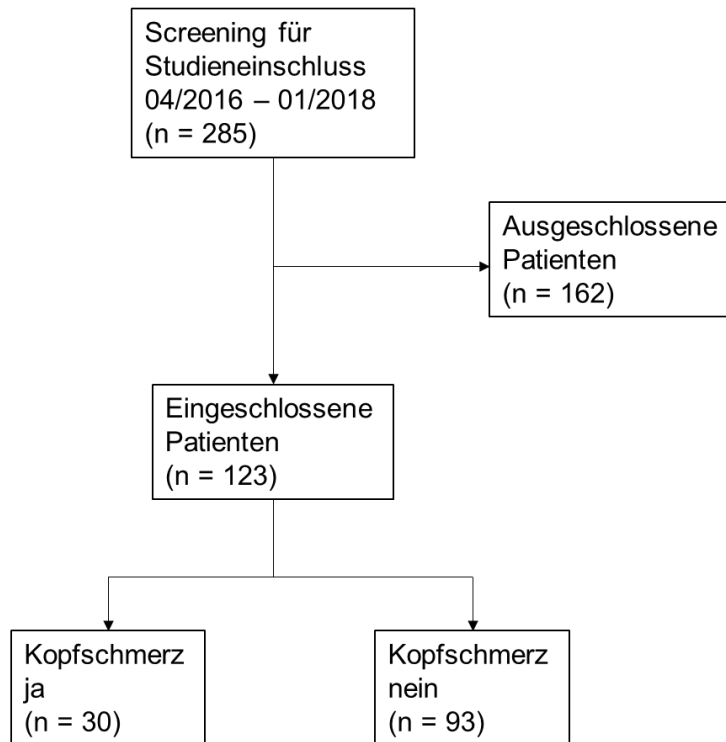
Durch Anwendung binär-logistischer Regressionsanalysen wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, kopfschmerzspezifischer Einschränkung der Lebensqualität (gemessen mittels HIT-6) und selbstberichteter Depressivität (gemessen mittels Kurzform des PHQ-D) auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen in der gesamten Stichprobe sowie die Häufigkeit von Kopfschmerzen ( $\geq 15$  Tage oder  $< 15$  Tage pro Monat), die Unterform der Kopfschmerzen (Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp) sowie die Entwicklung bzw. Dynamik der Kopfschmerzen (bekannte Kopfschmerzen oder *de novo*) ermittelt.

Für Mittelwertvergleiche zwischen unverbundenen Gruppen wurden aufgrund der relativ kleinen Stichprobe nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) angewendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Patientengruppe

Im Zeitraum von April 2016 bis Januar 2018 wurden konsekutiv 285 Patienten gescreent, von denen 123 (43 Prozent) die Einschlusskriterien erfüllten. Abbildung 9 zeigt den Patientenfluss der Studie.



**Abbildung 9: Patientenfluss**

Die häufigsten Gründe für den Ausschluss von Patienten waren kognitive Einschränkungen (35 Prozent) wie z.B. Desorientierung im Rahmen einer vorbestehenden Demenz oder delirante Syndrome. In jeweils 15 Prozent lagen Vigilanzstörungen vor oder der Patient befand sich bereits in der finalen Sterbephase (siehe Tabelle 7, S. 22).

**Tabelle 7: Ausschlussgründe**

	Häufigkeit	Prozent
Kognitive Defizite	57	35,2
Vigilanzstörungen	24	14,8
Finale Sterbephase	24	14,8
Teilnahme abgelehnt	23	14,2
Allgemeinzustand	15	9,3
Eingeschränkte Kommunikation <sup>1</sup>	8	4,9
Nicht angetroffen	11	6,8

<sup>1</sup> eingeschränkte Kommunikation durch Sprach-/Sprechstörungen oder Sprachbarrieren

Von 123 eingeschlossenen Patienten gaben 30 Kopfschmerzen in den letzten vier Wochen an. 61 Prozent waren männlich. Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte betrug 70 Jahre (*SD* 12,9 Jahre, 21 bis 89 Jahre). Patienten mit Kopfschmerzen waren durchschnittlich sechs Jahre jünger ( $p < 0,01$ ). Die Datenerhebung erfolgte im Mittel sechs Tage nach Aufnahme auf die Palliativstation (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Epidemiologische Daten (eingeschlossene Patienten)**

Variable		Gesamt- kohorte (n = 123)	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
Alter in Jahren					<0,010 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	69,85	64,03	70,40	
	<i>SD</i>	12,85	12,49	12,64	
Tage auf der Palliativstation bis zur Befragung					0,616 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	5,80	5,57	5,87	
	<i>SD</i>	4,29	4,15	4,36	
Geschlecht (Häufigkeit)					0,668 <sup>F</sup>
	männlich	75 (61,0 %)	17 (56,7 %)	58 (62,4 %)	
	weiblich	48 (39,0 %)	13 (43,3 %)	35 (37,6 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher; <sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

Von den eingeschlossenen Patienten litten 24 Prozent (n = 30) an Kopfschmerzen wobei bei lediglich 8 von 123 Patienten im Aufnahmebogen der Palliativstation dokumentiert war, ob explizit nach dem Symptom Kopfschmerz gefragt wurde (siehe Tabelle 9, S. 23).

**Tabelle 9: Angabe von Kopfschmerzen bei Aufnahme auf die Palliativstation (eingeschlossene Patienten)**

Variable	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
Kopfschmerz im Aufnahmebogen der Palliativstation			<0,010 <sup>c</sup>
ja	2 (6,7%)	2 (2,2 %)	
nein	4 (13,3 %)	0 (0 %)	
keine Angabe	24 (80,0 %)	91 (97,8 %)	

<sup>c</sup> Chi-Quadrat-Test

89 Prozent der Patienten hatten maligne Grunderkrankungen. Gastrointestinale und hepatobiliäre Tumore waren mit 25 Prozent die häufigste Hauptdiagnose, gefolgt von Malignomen der Lunge (15 Prozent) und urogenitalen bösartigen Erkrankungen (13 Prozent). Maligne Krankheiten des zentralen Nervensystems kamen in sechs Prozent der Fälle vor (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Hauptdiagnosen der eingeschlossenen Patienten**

	Häufigkeit	Prozent
Gastrointestinale/hepatobiliäre Tumore	31	25,2
Lungentumore	19	15,4
Urogenitale Tumore	16	13,0
Maligne hämatologische Erkrankungen	15	12,2
Internistische Erkrankungen <sup>1</sup>	10	8,1
Gynäkologische Tumore	8	6,5
Dermatologische Tumore	7	5,7
Tumore des zentralen Nervensystems	7	5,7
CUP <sup>2</sup>	4	3,3
Kopf-Hals-Tumore	1	0,8
Aderhautmelanom	1	0,8
Knochentumore	1	0,8
Andere <sup>3</sup>	3	2,4

<sup>1</sup> wie z.B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose etc.; <sup>2</sup> Cancer of unknown primacy; <sup>3</sup> Chorea Huntington, Sturzneigung, instabile Wirbelsäulenfraktur

Kopfschmerzen waren signifikant häufiger bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und bösartigen Krankheiten des zentralen Nervensystems nachweisbar ( $p < 0,01$ ; siehe Tabelle 11, S. 24). Patienten mit Kopfschmerzen hatten deutlich häufiger eine aktuelle cerebrale Bildgebung ( $p < 0,001$ ). Allerdings gab es bei vorhandener aktueller Bildgebung keinen relevanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer intrakraniellen Neoplasie, Meningeosis carcinomatosa oder raumfordernden Wirkung der intrakraniellen



Neoplasie und dem Vorhandensein von Kopfschmerzen. Geschlecht (siehe Tabelle 8, S. 22) und das Vorhandensein von systemischen Metastasen hatten hingegen keinen Einfluss auf das Vorkommen von Kopfschmerzen.

**Tabelle 11: Weitere epidemiologische Daten mit Häufigkeiten (eingeschlossene Patienten)**

Variable	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
Diagnosegruppen			<0,010 <sup>C</sup>
ZNS-/Kopf-Hals-Tumore	6 (20,0 %)	2 (2,2 %)	
Gastrointestinale/ hepatobiliäre Tumore	4 (13,3 %)	27 (29,0 %)	
Gynäkologische/ urogenitale/ dermatologische Tumore	10 (33,3 %)	21 (22,6 %)	
Lungentumore/ maligne hämatologische Erkrankungen/ Cancer of unknown primary	9 (30,0 %)	31 (33,3 %)	
Andere <sup>1</sup>	1 (3,3 %)	12 (12,9 %)	
Systemische Metastasen			0,657 <sup>C</sup>
ja	23 (76,7 %)	35 (37,6 %)	
nein	7 (23,3 %)	57 (61,3 %)	
unklar	0 (0 %)	1 (1,1 %)	
Intrakranielle Neoplasie			<0,001 <sup>C</sup>
ja	13 (43,3 %)	12 (12,9 %)	
nein	5 (16,7 %)	5 (5,4 %)	
keine aktuelle Diagnostik	12 (40,0 %)	76 (81,7 %)	
Raumfordernde intrakranielle Neoplasie			0,396 <sup>C</sup>
ja	4 (30,8 %)	2 (16,7 %)	
nein	8 (61,5 %)	10 (83,3 %)	
unklar	1 (7,7 %)	0 (0 %)	
Meningeosis carcinomatosa			0,428 <sup>C</sup>
ja	2 (15,4 %)	4 (33,3 %)	
nein	8 (61,5 %)	7 (58,3 %)	
unklar	3 (23,1 %)	1 (8,3 %)	
Andere Schmerzen			0,450 <sup>F</sup>
ja	16 (53,3 %)	53 (57,0 %)	
nein	10 (33,3 %)	39 (41,9 %)	
keine Angabe	4 (13,3 %)	1 (1,1 %)	

<sup>1</sup> z.B. internistische und neurologische Erkrankungen; <sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten berichtete zum Befragungszeitpunkt zusätzlich Schmerzen in anderer Lokalisation. Dabei waren Schmerzen multilokulär, in Hüfte und Bein oder abdominal am häufigsten (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Häufigkeiten von Schmerzen in anderer Lokalisation**

Schmerzlokalisierung	Gesamt- kohorte (n = 69)	Kopfschmerz ja (n = 16)	Kopfschmerz nein (n = 53)	Signifikanz- niveau
				0,265 <sup>C</sup>
Zähne	1 (1,4 %)	1 (6,3 %)	0 (0 %)	
Nacken	1 (1,4 %)	1 (6,3 %)	0 (0 %)	
Rücken	11 (15,9 %)	2 (12,5 %)	9 (17,0 %)	
Brust	4 (5,8 %)	0 (0 %)	4 (7,5 %)	
Bauch	12 (17,4 %)	3 (18,8 %)	9 (17,0 %)	
Becken	6 (8,7 %)	2 (12,5 %)	4 (7,5 %)	
Schulter/Arm/Hand	3 (4,3 %)	1 (6,3 %)	2 (3,8 %)	
Hüfte/Bein/Fuß	17 (24,6 %)	2 (12,5 %)	15 (28,3 %)	
Multilokulär	14 (20,3 %)	4 (25,0 %)	10 (18,9 %)	

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test

Bei der Gabe von Analgetika ist ein Trend hin zu Nicht-Opioide-Analgetika auffällig. So erhielten Patienten mit Kopfschmerzen weniger häufig Nicht-Opioide-Analgetika als Patienten ohne Kopfschmerzen (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen (eingeschlossene Patienten)**

Variable		Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
Opioide				0,459 <sup>F</sup>
	Ja	22 (73,3 %)	74 (79,6 %)	
	Nein	8 (26,7 %)	19 (20,4 %)	
Nicht-Opioide				0,056 <sup>F</sup>
	Ja	14 (46,7 %)	62 (66,7 %)	
	Nein	16 (53,3 %)	31 (33,3 %)	
Ko-Analgetika				0,194 <sup>F</sup>
	Ja	22 (73,3 %)	54 (58,1 %)	
	Nein	8 (26,7 %)	39 (41,9 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „Vorhandensein von Kopfschmerz“ zeigte sich nur für die Einflussvariable kopfschmerzspezifische Lebensqualität gemessen mittels HIT-6 ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ; siehe hierzu Kapitel 3.5). Für die übrigen Einflussvariablen

Alter, Geschlecht und Depressivität fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Vorhandensein von Kopfschmerz"**

Variable	Signifikanz-niveau	Odds-Ratio	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht	0,363	0,517	0,124	2,146
Alter	0,930	0,997	0,942	1,056
PHQ-Depressivität	0,343	1,064	0,936	1,210
HIT-6	0,000	1,328	1,198	1,472

### 3.2 Nähere Charakterisierung der Patienten mit Kopfschmerz

In Tabelle 15 sind die Kopfschmerzcharakteristika dargestellt.

**Tabelle 15: Kopfschmerzcharakteristika**

	Häufigkeit	Prozent
Kopfschmerzdiagnose		
Spannungstyp	18	60,0
Migräne	11	36,7
Kombinierter Kopfschmerz <sup>1</sup>	1	3,3
Kopfschmerzhäufigkeit		
< 15 Tage/Monat	21	70,0
≥ 15 Tage/Monat	9	30,0
Kopfschmerzdynamik		
bekannt	19	63,3
<i>de novo</i>	11	36,7
Lokalisation		
einseitig	10	33,3
holocephal	7	23,3
bifrontal	5	16,7
bioccipital	3	10,0
bitemporal	2	6,7
bifrontal/-temporal	1	3,3
biparietal	1	3,3
Unterkiefer + bitemporal <sup>1</sup>	1	3,3
Charakter		
dumpf-drückend	13	43,3
stechend	6	20,0
pulsierend-pochend	3	10,0
Mehrfachangabe	8	26,7
Dauer		
Sekunden	1 <sup>1</sup>	3,2
Minuten	6	19,3
Stunden	18	58,1
Tage	4	12,9
dauerhaft	2	6,5
Begleitsymptome <sup>2</sup>		
keine	12	27,3
Zunahme bei Belastung/ Rückzugstendenz	12	27,3
Photophobie	7	15,9
Phonophobie	5	11,4
Übelkeit	4	9,1
Zunahme bei Valsalva-Manöver	2	4,5
andere <sup>3</sup>	2	4,5
	<i>M</i>	<i>SD</i>
Kopfschmerzintensität <sup>4</sup>	4,50	2,03

<sup>1</sup> Kombiniertes Kopfschmerz: Kombination eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp mit symptomatischer Trigeminusneuropathie; <sup>2</sup> Mehrfachnennung möglich; <sup>3</sup> Schwindel (n = 1), Muskelzuckungen (n = 1);

<sup>4</sup> durchschnittliche Kopfschmerzintensität: 0 – 10 (Numerische Rating Skala)

Die Mehrzahl der Patienten litt an Kopfschmerz vom Spannungstyp gefolgt von Migräne.

Ein Patient litt unter einem Kopfschmerz vom Spannungstyp in Kombination mit einer symptomatischen Trigemini-neuropathie. Die Kopfschmerzen waren in knapp einem Drittel der Patienten an mindestens der Hälfte der Tage eines Monats vorhanden und in ca. 37 Prozent *de novo* entwickelt. Von den übrigen 19 Patienten mit bekannten Kopfschmerzen, hatten acht Patienten keine Veränderung ihrer Kopfschmerzen angegeben. Neun Patienten berichteten von einer Zunahme der Intensität oder Häufigkeit ihrer bekannten Kopfschmerzen oder von einer Reaktivierung nach längerer kopfschmerzfreier Phase (siehe Tabelle 16). Zwei Patienten konnte keine ausreichenden Angaben machen, ob sich ihre Kopfschmerzen in der letzten Zeit verändert hatten.

**Tabelle 16: Differenzierung der bekannten Kopfschmerzen**

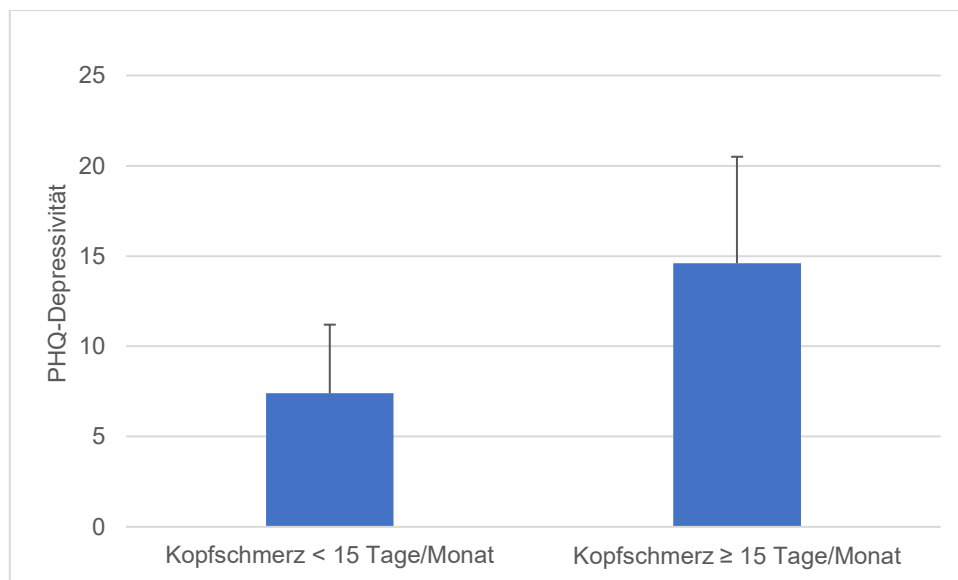
Kopfschmerz	Häufigkeit	Prozent
unverändert	8	47,1
reaktiviert oder akzentuiert	9	52,9

Die häufigsten Lokalisationen waren einseitig (33 Prozent), holocephal (23 Prozent) und bifrontal (17 Prozent). Meistens bestand ein dumpf-drückender Charakter und eine Dauer von Stunden. Die Begleitsymptome entsprachen überwiegend den klassischen Beschwerden bei Migräne. Autonome Symptome und Bewegungsdrang wurden nicht angegeben. Nur eine Patientin berichtete von einer Aura. Im Mittel hatten die Kopfschmerzen eine mäßige Schmerzintensität (4,5 von 10 auf der numerischen Rating Skala).

### 3.3 Psychiatrische Komorbidität

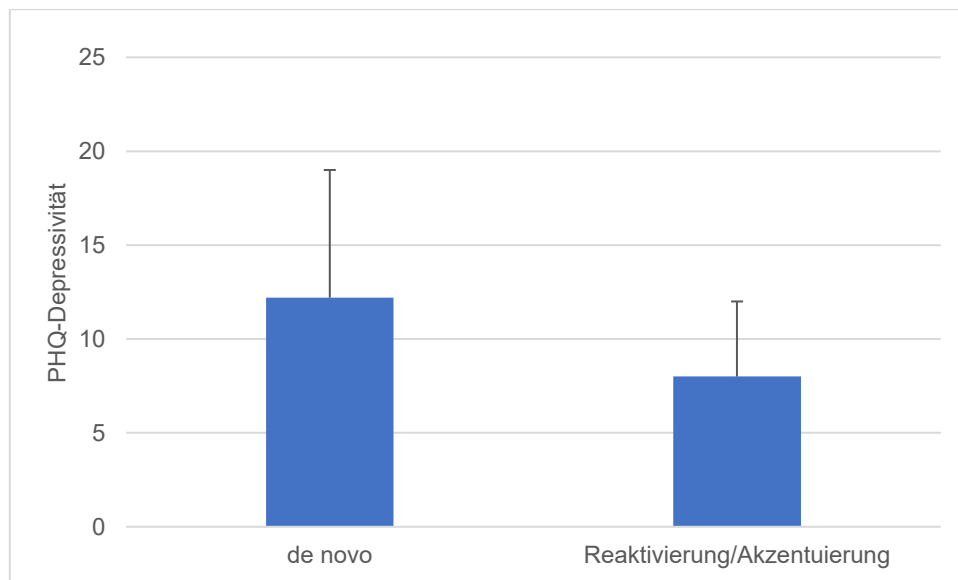
Der Depressivitäts-Score in der Kurzform des PHQ-D unterschied sich nicht signifikant zwischen Kopfschmerz- und kopfschmerzfreien Patienten (Mittelwert 9,53 vs. 8,23) und wies damit in beiden Gruppen auf eine milde selbstberichtete depressive Symptomatik hin (siehe Tabelle 36 im Anhang).

In der Subgruppenanalyse fiel auf, dass Patienten mit Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat deutlich erhöhte Depressionswerte entsprechend einer mittel- bis schwergradigen Symptomatik hatten (siehe Abbildung 10 bzw. Tabelle 37 im Anhang). Dem gegenüber boten Patienten mit Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat nur eine milde depressive Symptomatik ( $p < 0,01$ ).



**Abbildung 10: PHQ-Score Depressivität in Bezug auf Kopfschmerzhäufigkeit**

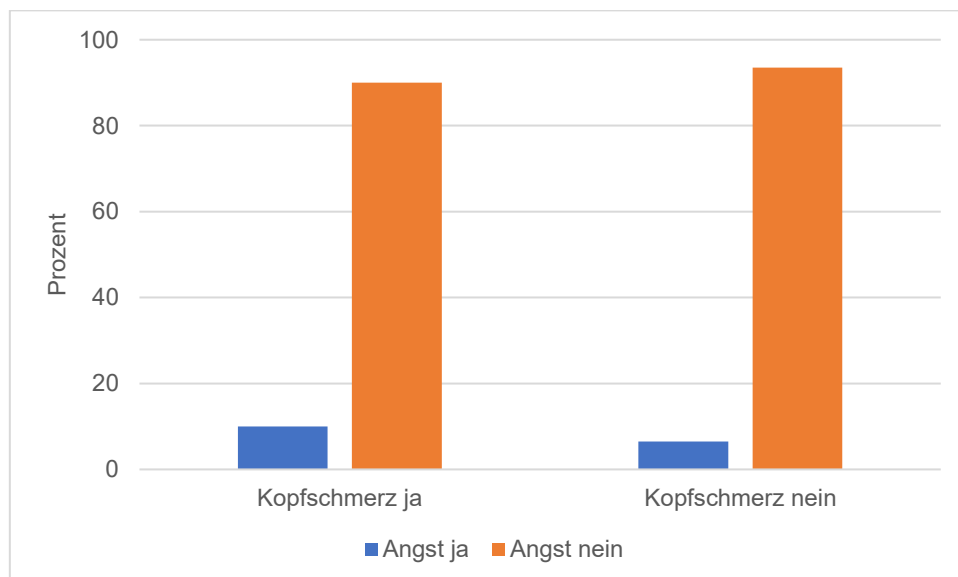
Ebenso zeigte sich ein Trend hin zu stärkerer Depressivität bei Patienten mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen ( $p = 0,063$ ) im Vergleich zu Patienten mit bekannten Kopfschmerzen, entsprechend einer mittelgradigen bzw. milden depressiven Symptomatik (siehe Abbildung 11, S. 30 bzw. Tabelle 38 im Anhang).



**Abbildung 11: PHQ-Score Depressivität in Bezug auf Kopfschmerzdynamik**

Differenziert nach Kopfschmerzdiagnosen ergaben sich keine relevanten Unterschiede der Depressivitäts-Scores (siehe Tabelle 39 im Anhang).

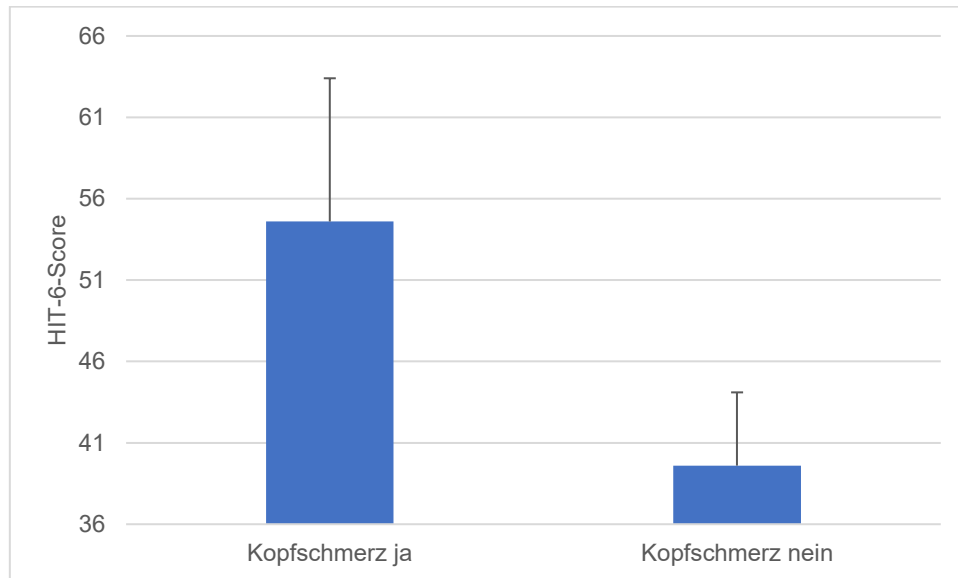
7,3 Prozent der eingeschlossenen Patienten berichteten von einer Angstattacke in den letzten vier Wochen in der Subskala des PHQ-D. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen dem Vorhandensein von Kopfschmerzen (siehe Abbildung 12 bzw. Tabelle 40 im Anhang) und in der Subgruppenanalyse (siehe Tabellen 41 – 43 im Anhang).



**Abbildung 12: Angabe von Angst in Bezug auf Vorhandensein von Kopfschmerz**

### 3.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität

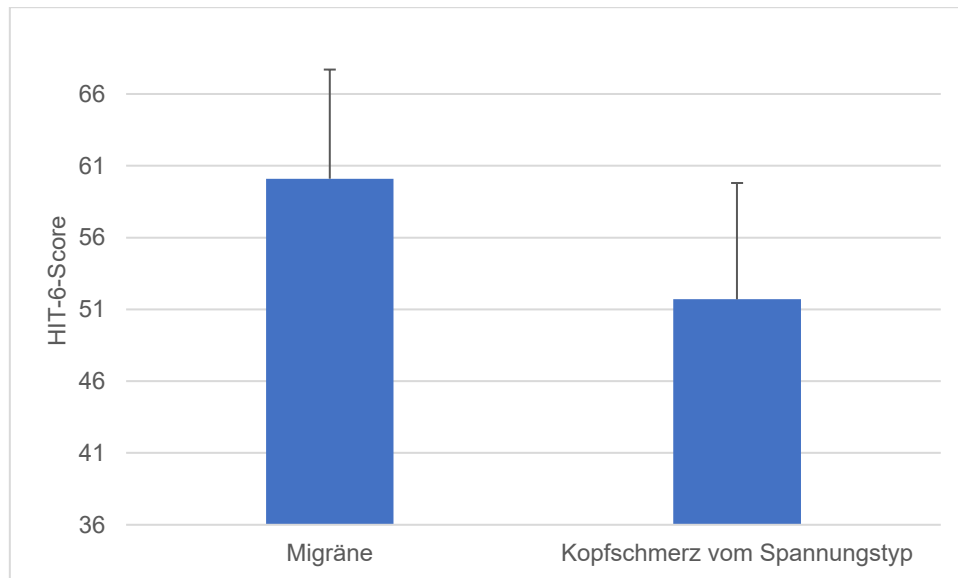
Im Vergleich zeigten Kopfschmerzpatienten eine signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöhte Einschränkung der kopfschmerzspezifischen Lebensqualität (siehe Abbildung 13 bzw. Tabelle 44 im Anhang). Bei Mittelwerten um 55 im HIT-6 ist eine mittelgradige Beeinträchtigung („some impact“) anzunehmen.



**Abbildung 13: HIT-6-Score in Bezug auf Vorhandensein von Kopfschmerz**

In der Subgruppenanalyse wiesen Patienten mit Migräne signifikant höhere Scores als Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (60,1 vs. 51,7;  $p < 0,05$ ) auf (siehe Abbildung 14, S. 32 bzw. Tabelle 47 im Anhang). Kategorial sind Patienten mit Migräne somit als schwer betroffen („very severe impact“) einzuordnen, während Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp als mittelgradig beeinträchtigt („some impact“) anzusehen sind.





**Abbildung 14: HIT-6-Score in Bezug auf Kopfschmerzdiagnose**

In der Subgruppenanalyse der Kopfschmerzhäufigkeit und -dynamik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Einschränkung der kopfschmerzspezifischen Lebensqualität (siehe Tabellen 45 und 46 im Anhang).

Zwischen Kopfschmerz- und kopfschmerzfreien Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Einschränkung der Lebensqualität durch die psychiatrische Komorbidität gemäß PHQ-D (siehe Tabelle 17). In beiden Gruppen fand sich überwiegend keine bis eine leichte Einschränkung durch Symptome einer depressiven bzw. Angst-Störung.

**Tabelle 17: Einschränkung der Lebensqualität durch psychiatrische Komorbidität**

Variable	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
Einschränkung			0,260 <sup>c</sup>
keine	19 (63,3 %)	54 (58,1 %)	
leichte	6 (20,0 %)	27 (29,0 %)	
relativ starke	3 (10,0 %)	7 (7,5 %)	
sehr starke	1 (3,3 %)	0 (0 %)	
keine Angabe	1 (3,3 %)	5 (5,4 %)	

<sup>c</sup> Chi-Quadrat-Test

### 3.5 Subgruppenanalysen

#### 3.5.1 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzhäufigkeit

Chronische Kopfschmerzen, also solche an mindestens 15 Tagen pro Monat, waren signifikant häufiger bei Patienten mit *de-novo*-Kopfschmerzen, bei männlichen Patienten und solchen mit Einnahme von Nicht-Opioide-Analgetika nachzuweisen (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable		< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Kopfschmerzdynamik				<0,010 <sup>F</sup>
	bekannt	17 (81,0 %)	2 (22,2 %)	
	<i>de novo</i>	4 (19,0 %)	7 (77,8 %)	
Geschlecht				<0,050 <sup>F</sup>
	männlich	9 (42,9 %)	8 (88,9 %)	
	weiblich	12 (57,1 %)	1 (11,1 %)	
Nicht-Opioide				<0,050 <sup>F</sup>
	ja	7 (33,3 %)	7 (77,8 %)	
	nein	14 (66,7 %)	2 (22,2 %)	

<sup>F</sup> = exakter Test nach Fisher

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „Kopfschmerzhäufigkeit“ zeigte sich ein Trend für die Einflussvariable Depressivität ( $p = 0,080$ ). Für die übrigen Variablen Alter und kopfschmerzspezifische Lebensqualität fanden sich keine Zusammenhänge (siehe Tabelle 19). Im schrittweisen Einschlussverfahren war die logistische Regression nach Hinzunahme der Einflussvariable Geschlecht, am ehesten auf Grund der asymmetrischen Verteilung, nicht mehr durchführbar. Vor diesem Hintergrund wurde die Variable in dieser Berechnung ausgelassen.

**Tabelle 19: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Kopfschmerzhäufigkeit"**

Variable	Signifikanz- niveau	Odds-Ratio	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	0,213	0,914	0,792	1,053
PHQ-Depressivität	0,080	4,281	0,838	21,865
HIT-6	0,104	1,795	0,886	3,636

### 3.5.2 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzdynamik

Patienten mit *de novo*, also neu aufgetretenen, Kopfschmerzen waren häufiger männlich ( $p = 0,057$ ). Wie bereits unter 3.5.1 erwähnt sind *de-novo*-Kopfschmerzen signifikant häufiger chronisch als episodisch vorgekommen (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable	bekannt (n = 19)	<i>de novo</i> (n = 11)	Signifikanz- niveau
Geschlecht			0,057 <sup>F</sup>
männlich	8 (42,1 %)	9 (81,8 %)	
weiblich	11 (57,9 %)	2 (18,2 %)	
Kopfschmerzhäufigkeit			<0,010 <sup>F</sup>
< 15 Tage/Monat	17 (89,5 %)	4 (36,4 %)	
≥ 15 Tage/Monat	2 (10,5 %)	7 (63,6 %)	

<sup>F</sup> = exakter Test nach Fisher

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „neu aufgetretener Kopfschmerz“ fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge für die Einflussvariablen Alter, Geschlecht, Depressivität und kopfschmerzspezifische Lebensqualität (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "neu aufgetretener Kopfschmerz"**

Variable	Signifikanz- niveau	Odds-Ratio	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht	0,098	5,015	0,741	33,960
Alter	0,559	0,980	0,914	1,050
PHQ-Depressivität	0,148	0,872	0,725	1,050
HIT-6	0,625	0,973	0,873	1,085

### 3.5.3 Einflussfaktoren auf die Kopfschmerzdiagnose

Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp wiesen häufiger systemische Metastasen auf ( $p = 0,071$ ; siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22: Relevante Ergebnisse der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz-niveau
Systemische Metastasen			0,071 <sup>F</sup>
ja	16 (88,9 %)	6 (54,5 %)	
nein	2 (11,1 %)	5 (45,5 %)	

<sup>F</sup> = exakter Test nach Fisher

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „Kopfschmerzdiagnose“ zeigte sich nur für die Einflussvariable kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität gemessen mittels HIT-6 ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ; siehe hierzu Kapitel 3.4). Für den Einfluss des Geschlechts zeigte sich ein Trend ( $p = 0,060$ ). Für die Einflussvariablen Alter und Depressivität fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23: Binäre Regressionsanalyse mit abhängiger Variablen "Kopfschmerzdiagnose"**

Variable	Signifikanz-niveau	Odds-Ratio	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht	0,060	7,337	0,919	58,606
Alter	0,568	0,978	0,906	1,056
PHQ-Depressivität	0,429	1,091	0,879	1,353
HIT-6	0,036	1,186	1,011	1,390

Die Charakteristika des Patienten mit kombiniertem Kopfschmerz können dem Anhang entnommen werden (siehe A.7).

Die ausführlichen Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu Kopfschmerzhäufigkeit (siehe Tabellen 24 – 27), -dynamik (siehe Tabellen 28 – 31) und -diagnosen (siehe Tabellen 32 – 35) befinden sich im Anhang.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Kopfschmerzen sind relevante Erkrankungen mit hoher Prävalenz und Einschränkung der Lebensqualität in der Normalbevölkerung. Wenn Kopfschmerz in besonderen, per se belastenden Lebenslagen auftritt, ist von einer noch stärkeren Einschränkung auszugehen. Palliativpatienten befinden sich in solch einer speziellen Lebenslage. Die Behandlung dieser Patienten ist auf die Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet. Deshalb war es von hoher klinischer Relevanz zu untersuchen, ob Kopfschmerzen bei Palliativpatienten ein häufiges Symptom darstellen und wie ausgeprägt dadurch ggf. die Lebensqualität eingeschränkt wird.

Innerhalb von 22 Monaten wurden konsekutiv 285 Patienten auf einer interdisziplinären Palliativstation gescreent. 123 Patienten wurden eingeschlossen und nach dem Vorhandensein von Kopfschmerzen befragt. 30 Patienten (24 Prozent) berichteten Kopfschmerzen. Da die Rekrutierung eines Vergleichskollektivs für die Stichprobe dieser Studie nicht im Fokus dieser Arbeit stand, werden nur Angaben zu Häufigkeit aus der Normalbevölkerung berichtet. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne beträgt hier ca. 12 Prozent (Lipton *et al.*, 2007). Zu Kopfschmerz vom Spannungstyp ist die Datenlage weniger umfangreich. In einer norwegischen populationsbasierten Untersuchung lag die 1-Jahres-Prävalenz bei 58 Prozent (Krogh, Larsson und Linde, 2015). Die Angaben zur Lebenszeitprävalenz schwanken zwischen 30 und 78 Prozent (Wieckiewicz *et al.*, 2017). Im Unterschied zu den diesen Daten wurde in der vorliegenden Studie die Prävalenz in den letzten vier Wochen erhoben. Auch vor diesem Hintergrund sind die Daten kaum mit den bekannten populationsbasierten Prävalenzen vergleichbar. Würde man diese Studienpopulation über einen längeren Zeitraum beobachten, ist eine Zunahme der Häufigkeit anzunehmen.

Bei lediglich sieben Prozent der Patienten war im Rahmen des strukturierten Aufnahmeprozesses unter Nutzung standardisierter Screening-Instrumente dokumentiert, ob explizit nach Kopfschmerz gefragt wurde. Somit kann geschlussfolgert werden, dass in den auf der Palliativstation verwendeten Standard-Assessments das Symptom Kopfschmerz vor dem Hintergrund seiner Häufigkeit und Relevanz für die betroffenen Patienten nicht adäquat abgebildet wird.

Patienten mit Kopfschmerzen waren signifikant jünger als kopfschmerzfreie Patienten. Eine mögliche Erklärung ist die zunehmende Hirnvolumenminderung mit fortschreitendem Alter. Deshalb entwickeln progrediente intrakranielle Prozesse bei älteren Patienten später raumfordernde Effekte, welche durch z.B. Traktion und Kompression schmerzsensitiver Strukturen Kopfschmerzen auslösen können (Dalessio, 1978). Jüngere Patienten sind zudem vermutlich stärker durch die Diagnose einer lebenslimitierenden Erkrankung beeinträchtigt als Patienten in höherem Lebensalter. Die ausgeprägte psychosoziale Belastung einer solchen Situation könnte zu einer Zunahme von Kopfschmerzen führen.

Die Kopfschmerzen waren überwiegend vom Spannungstyp (60 Prozent), gefolgt von Migräne. 70 Prozent der Kopfschmerzen waren episodisch, d.h. an weniger als 15 Tagen pro Monat, vorhanden. In 37 Prozent traten die Kopfschmerzen *de novo*, also in zeitlichem Zusammenhang mit der Entwicklung der malignen Grunderkrankung, auf.

Ursprünglich war ein weiteres Anliegen der Studie die Ursachen der Kopfschmerzen zu differenzieren. Kopfschmerzen waren signifikant häufiger bei Patienten mit Kopf-/Hals- und ZNS-Tumoren. Allerdings zeigte sich keine Korrelation zu dem Vorhandensein einer intrakraniellen Neoplasie bzw. deren raumfordernder Wirkung, sodass der Kopfschmerz bei diesen Patienten wahrscheinlich nicht nur auf lokale Mechanismen zurückzuführen ist. Vielmehr ist eine multifaktorielle Genese anzunehmen, die die genaue Zuordnung der Ursachen erschwert. Hierbei haben wahrscheinlich auch pharmakologische Aspekte Einfluss. Medikamente können Kopfschmerzen als Nebenwirkung verursachen oder auch vorbestehende Kopfschmerzen verstärken. Daneben kann das Absetzen von Medikamenten Kopfschmerzen auslösen oder akzentuieren (Silberstein, 1998). Dies ist insbesondere für die Therapie mit Steroiden bekannt, die in der Behandlung von Palliativpatienten breiten Einsatz finden.

Denkbar ist auch eine Veränderung der Zytokinregulation im Rahmen der malignen Grunderkrankung. So ist bekannt, dass Hirntumore proinflammatorische Neuropeptide freisetzen (Ilyin *et al.*, 1999), welche eine periphere Sensibilisierung unterstützen können. Bei diesem Mechanismus kommt es durch strukturelle Schädigung von Gewebe oder Nerven zur Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe wie z.B. Histaminen, Zytokinen und Bradykinin. Diese Substanzen senken die Reizschwelle der peripheren Nozizeptoren und faszitieren eine Aktivierung, wodurch exzitatorische Transmitter an benachbarten Nervenendigungen ausgeschüttet werden, die wiederum zur Freisetzung weiterer proinflammatorischer Substanzen führen. Dauern diese Prozesse länger an, kommt es

durch veränderte Transkription zu strukturellen Veränderungen der Nervenendigungen (Iyengar, Ossipov und Johnson, 2017). Damit entsteht ein sich selbst erhaltender Kreislauf, der die Chronifizierung von Schmerzen verursacht. Diese Vorgänge sind auch bei Entstehung und Erhalt von Kopfschmerzen relevant (Welch, 2003).

Chronische Kopfschmerzen waren signifikant häufiger bei Patienten mit *de-novo*-Entwicklung der Kopfschmerzen, bei männlichen Patienten und solchen mit Einnahme von Nicht-Opioid-Analgetika nachzuweisen. Ebenso waren Patienten mit *de-novo*-Kopfschmerzen häufiger männlich. So scheinen männliche Palliativpatienten eine Risikogruppe für neu auftretende, chronische Kopfschmerzen zu sein und sollten daher besonders beachtet werden.

Im Einsatz von Opioiden gab es keine Unterschiede bezogen auf das Vorhandensein von Kopfschmerz. Es ist bekannt, dass der Einsatz von Opioiden zur Behandlung von Kopfschmerzen nur bedingt empfehlenswert ist. Eine Migräne kann sich dadurch eher noch verschlechtern und die Behandlung im Allgemeinen erschweren (Levin, 2014). Hinzu kommt das Nebenwirkungspotential je nach eingesetztem Opioid und das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung, wenngleich letzteres in der Gruppe der Palliativpatienten von nachgeordneter klinischer Relevanz wäre.

Insgesamt stehen in der medikamentösen Behandlung von Kopfschmerz bessere und effektivere Optionen zur Verfügung. So kann die Symptomatik häufig effektiv durch den Einsatz von Nicht-Opioidanalgetika, wie z.B. Metamizol, gelindert werden (Bigal, Bordini und Speciali, 2001). In der vorliegenden Studie erhielten Patienten mit Kopfschmerzen seltener Nicht-Opioid-Analgetika als Patienten ohne Kopfschmerzen. Möglicherweise ist hier eine Unterversorgung der Kopfschmerzpatienten anzunehmen. Die Wirkung von Triptanen bei akuten Kopfschmerzen auf der Palliativstation ist bislang kaum untersucht. Aus Einzelfallberichten ist bekannt, dass sie auch bei symptomatischen Kopfschmerzen gute Wirksamkeit bei intrakraniellen und intrazerebralen Blutungen, Kopfschmerzen durch Immunglobuline, Meningitis und Kopf- und Nackentumore haben (Jürgens *et al.*, 2008; Girdley und Rifkin, 2012).

Selbstberichtete Depressivität und Angst wurden mittels der validierten Kurzform des PHQ-D erhoben. Zunächst wurde die Komplettversion des PHQ-D eingesetzt. Dabei fiel auf, dass der Allgemeinzustand und die Aufmerksamkeitsspanne der Palliativpatienten nicht ausreichten, um den Fragebogen komplett auszufüllen, sodass fortan die Kurzform verwendet wurde. Da die Items zu Depressivität und Angst identisch sind und in der

Langform zu Beginn des Fragebogens erhoben werden, wurden die Antworten methodisch als äquivalent gewertet.

Der Depressivitäts-Score in der Kurzform des PHQ unterschied sich nicht signifikant zwischen Kopfschmerz- und kopfschmerzfreien Patienten und wies in beiden Gruppen auf eine milde selbstberichtete depressive Symptomatik hin.

Aus früheren Studien ist eine bidirektionale Beziehung zwischen Migräne und Depression bekannt (Rappaport *et al.*, 1987; Breslau *et al.*, 2003). Das bedeutet einerseits, dass depressive Patienten häufiger Migräne haben, andererseits leiden Migränapatienten auch häufiger an depressiven Störungen. Solche Zusammenhänge konnten in dieser Kohorte nicht nachgewiesen werden. Somit scheint das Ausmaß der Depressivität keinen Einfluss auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen zu haben. In der Subgruppenanalyse fiel allerdings auf, dass Patienten mit Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat deutlich erhöhte Depressionswerte entsprechend einer mittel- bis schwergradigen Symptomatik hatten. Möglicherweise ist diese Patientengruppe durch die chronischen Kopfschmerzen stärker belastet, was zur Ausprägung einer schwerwiegenderen Depression führt. Andererseits könnte aber auch die Schwere der Depression Einfluss auf die Häufigkeit der Kopfschmerzen haben.

Ebenso zeigte sich ein Trend hin zu stärkerer Depressivität bei Patienten mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen im Vergleich zu solchen mit bekannten Kopfschmerzen, entsprechend einer mittelgradigen respektive milden depressiven Symptomatik. Auch hier sind wechselseitige Einflüsse denkbar.

Bidirektionale Beziehungen wurden in früheren Untersuchungen auch zwischen Panikstörungen und Kopfschmerzerkrankungen berichtet, wobei diejenigen mit stärkeren Kopfschmerzen häufiger eine Panikstörung im Vergleich mit gesunden Kontrollen entwickelten. Der Einfluss in die umgekehrte Richtung war schwächer ausgeprägt (Breslau *et al.*, 2001). Diese Komorbiditäten sind möglicherweise durch Störungen in Neurotransmittersystemen, wie dem Serotoninstoffwechsel, bedingt, die sich dann bei überlappenden pathophysiologischen Mechanismen bei beiden Erkrankungen manifestieren. Denkbar sind auch genetische Risikofaktoren oder der Einfluss von prädisponierenden Umweltfaktoren (Silberstein, Lipton und Breslau, 1995).

In der untersuchten Kohorte konnten die bidirektionalen Beziehungen nicht für die gesamte Kohorte repliziert werden. In der Subgruppenanalyse nach



Kopfschmerzhäufigkeit zeigte sich jedoch eine höhere Depressivität in der Gruppe der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen. Symptome einer Angstattacke wurden lediglich in 7,3 Prozent angegeben. Hierbei gab es keinen relevanten Zusammenhang zu dem Vorhandensein von Kopfschmerzen.

Im Vergleich zeigten Kopfschmerzpatienten eine signifikant erhöhte Einschränkung der kopfschmerzspezifischen Lebensqualität. So war im HIT-6 eine mittelgradige Beeinträchtigung („some impact“) der Kopfschmerzpatienten anzunehmen. Bei Patienten ohne Kopfschmerzen wurde durchschnittlich nur eine geringe Beeinträchtigung („no or little impact“) detektiert. Patienten mit Migräne waren als schwer betroffen („very severe“) einzuordnen, während Patienten mit Kopfschmerz vom Spannungstyp als mittelgradig beeinträchtigt („some impact“) anzusehen sind.

Zwischen kopfschmerzfremen und Kopfschmerz-Patienten zeigte sich kein Unterschied der auf die psychiatrische Komorbidität bezogenen Lebensqualität, welche durch den PHQ-D erhoben wurde.

Folglich ist die beobachtete stärkere Beeinträchtigung auf das Vorhandensein von Kopfschmerz zurückzuführen. Aus früheren Studien ist bereits bekannt, dass die Lebensqualität insbesondere von Migränapatienten durch Kopfschmerzen eingeschränkt wird (Lipton *et al.*, 2007; Ford *et al.*, 2017). Dabei nimmt die Belastung mit der Anzahl der Kopfschmerztage zu und ist insbesondere bei chronischen Verläufen stark beeinträchtigend (Torres-Ferrús *et al.*, 2017). Treten dann noch per se belastende Lebensereignisse hinzu, ist von einer weiteren Zunahme der Beeinträchtigung auszugehen.

### **4.2 Stärken und Limitationen der Studie**

Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie ist die hohe methodische Qualität. Die Untersuchung war prospektiv. Jeder eingeschlossene Patient wurde durch eine in der Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen erfahrene Neurologin befragt und untersucht. Die psychiatrische Komorbidität und kopfschmerzspezifische Qualität wurden mittels validierter Fragebögen erhoben. Deren Vorteil ist die gute Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch z.B. metrisch skalierte Werte ist.

Die Prävalenz von Kopfschmerzen wurde für den Zeitraum von vier Wochen vor Studieneinschluss untersucht. Dieses Zeitfenster wurde gewählt, um der speziellen

Studienpopulation gerecht zu werden. Patienten in palliativmedizinischer Behandlung haben fortgeschrittene, lebenslimitierende Erkrankungen. Der Verlauf dieser Erkrankungen ist insbesondere in den späten Stadien oft rasch progredient mit Einfluss auf das Vorhandensein und die Ausprägung unterschiedlicher Symptome. Dies war das tragende Argument für ein derart kurzes Intervall. Es ist zu erwarten, dass die Prävalenz durch Ausdehnung des Intervalls ansteigen würde.

Limitationen der Studie sind vor allem die relativ kleine, heterogene Stichprobe und die monozentrische Durchführung.

Die befragten Patienten befanden sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Aufgrund der dadurch verschiedenen Symptomcluster (Lasheen *et al.*, 2009; Husain *et al.*, 2011) könnte die Häufigkeit und Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen beeinflusst worden sein.

Des Weiteren ist die Palliativstation der Universitätsmedizin Rostock internistisch geführt, sodass dort überwiegend internistisch erkrankte Patienten bzw. Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen betreut werden. Möglicherweise ist die Prävalenz von Kopfschmerzen auf Palliativstationen mit anderen Schwerpunkten verschieden.

Außerdem wurden nur Patienten im stationären Setting untersucht. Diese erhalten eine umfassende multidisziplinäre Behandlung. Patienten in ambulanter palliativmedizinischer Betreuung können auf diese Angebote nur eingeschränkt zugreifen. Dies könnte sich auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen auswirken.

Schwierig ist auch die Wahl einer geeigneten Vergleichsgruppe, die nötig wäre, um die Kopfschmerzprävalenz adäquat gegenüberstellen zu können.

Initial war die Studie so konzipiert, dass die Patienten höchstens fünf Tage nach Aufnahme auf die Palliativstation befragt werden sollten, um den Einfluss einer ggf. optimierten Schmerztherapie möglichst gering zu halten. Aus organisatorischen Gründen konnte diese Zeitspanne jedoch nicht immer eingehalten werden. Dies könnte die Prävalenz der Kopfschmerzen verändert haben.

47 Prozent der Patienten konnten nicht eingeschlossen werden. Hiervon waren 75 Prozent aufgrund ihres Allgemeinzustands oder kognitiver Defizite unfähig an der Studie teilzunehmen. Daher bleibt die Prävalenz von Kopfschmerzen in dieser Gruppe unbestimmt. Denkbar ist z.B. ein erhöhtes Vorkommen von Kopfschmerz bei bewusstseinsgestörten Patienten mit raumfordernden intrakraniellen Neoplasien.

Depressivität und Symptome von Angst- bzw. Panikstörungen wurden durch Selbstbeurteilungsfragebögen erhoben. Da diese vor Allem als Screening-Instrumente entwickelt wurden, ist nur eine orientierende Ermittlung der Häufigkeit psychiatrischer Komorbiditäten möglich. Weiterhin besteht der Nachteil der fehlenden objektiven und fachlich-ärztlichen Einschätzung. Daher können aus den Ergebnissen der Fragebögen auch keine Diagnosen gestellt werden. Des Weiteren kann durch Selbstbeurteilung eine Überschätzung der Häufigkeit und Ausprägung der abgefragten Symptome auftreten.

Nicht erfasst wurde zudem das Ansprechen der Kopfschmerzen auf die verfügbaren Therapien, was für die Versorgung der Patienten und damit mutmaßlich auch die Lebensqualität der Patienten höchst relevant wäre.

### 4.3 Ausblick

Dies ist die erste Studie, die sich dem Thema „Kopfschmerz bei Palliativpatienten“ annähert. Durch diese Untersuchung wird der Fokus auf ein bislang vernachlässigtes Symptom gerichtet. Kopfschmerz scheint ein relevanter Aspekt bei Patienten in stationärer palliativmedizinischer Behandlung zu sein. Es stellt mit einer Prävalenz von 24 Prozent ein häufiges Symptom dar und führt zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität (siehe Abbildung 15). Da in der Behandlung palliativer Patienten die Verbesserung der Lebensqualität das wesentliche Element (WHO, 2002) darstellt, sollte dem Symptom Kopfschmerz zukünftig mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

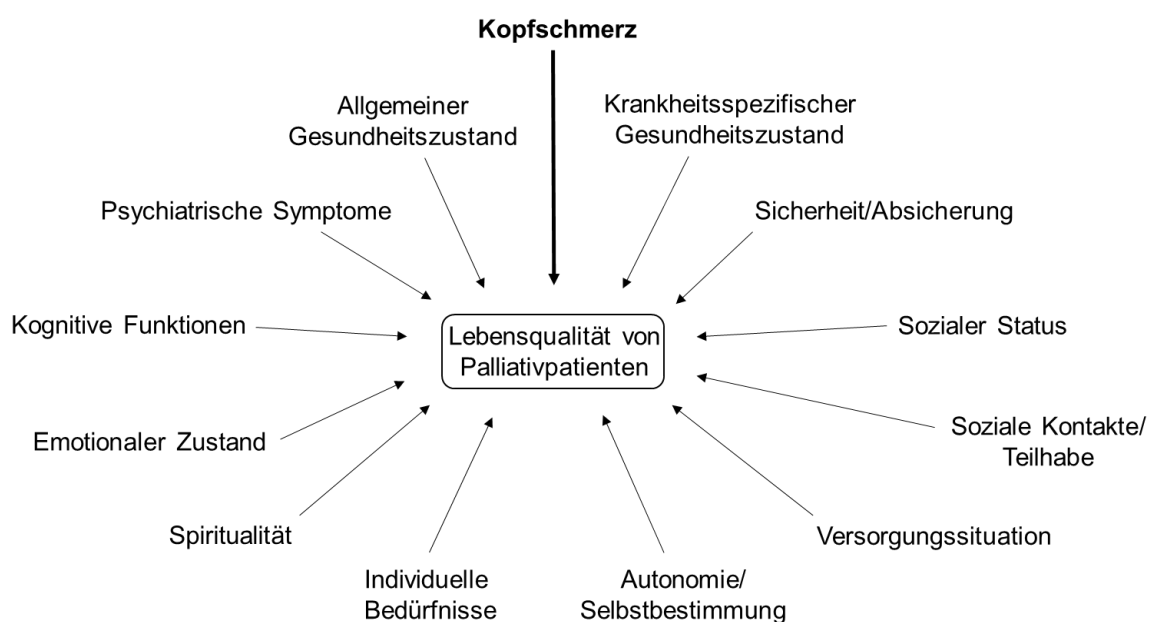


Abbildung 15: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Palliativpatienten

Die Ergebnisse dieser Studie sollten in einem multizentrischen Setting repliziert werden. Außerdem sollten Patienten in ambulanter palliativmedizinischer Betreuung und auf Palliativstationen, die schwerpunktmäßig andere Krankheitsbilder versorgen, in künftigen Studien eingeschlossen werden, um den Einfluss dieser unterschiedlichen Rahmenbedingungen zu beleuchten. Neben der Diagnostik der Kopfschmerzen sollten aber auch die therapeutischen Möglichkeiten in dieser besonderen Patientengruppe untersucht werden. Neben den Standardtherapien stellt auch die Behandlung mit Triptanen eine möglicherweise vielversprechende und gut verträglich Alternative zu Opiaten dar. Durch die effektive Behandlung von Schmerzen könnte kann auch die Lebensqualität der Patienten günstig beeinflusst werden.

Bislang ist die Frage nach Kopfschmerz kein Bestandteil der auf Palliativstationen genutzten Standard-Assessments. Dadurch bleibt möglicherweise ein Viertel der Patienten undiagnostiziert und unbehandelt. Die Empfehlung wäre daher, Kopfschmerz als neues Item in die Assessments aufzunehmen, damit dieses relevante Symptom mit therapeutischer Konsequenz nicht übersehen wird.

### 5. Zusammenfassung

In dieser deskriptiven, epidemiologischen Studie wurden die Prävalenz und Charakteristika von Kopfschmerzen bei Palliativpatienten untersucht. Dabei wurde angenommen, dass diese ein relevantes, unterdiagnostiziertes Symptom darstellen und möglicherweise Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Von April 2016 bis Januar 2018 wurden auf einer interdisziplinären Palliativstation 285 Patienten gescreent. Von den 123 eingeschlossenen Patienten berichteten 30 (24 Prozent) über Kopfschmerzen. Diese erhielten eine strukturierte Kopfschmerzanamnese und neurologische Untersuchung. Die Kopfschmerzen waren überwiegend vom Spannungstyp (60 Prozent). In 37 Prozent traten die Kopfschmerzen *de novo*, d.h. in zeitlichem Zusammenhang mit der zur Aufnahme auf die Palliativstation führenden Grunderkrankung, auf. Patienten mit Kopfschmerzen zeigten eine signifikant stärkere Beeinträchtigung der kopfschmerzspezifischen Lebensqualität im dafür validierten Fragebogen (HIT-6). Die selbstberichtete Depressivität, erfasst durch die Kurzform des PHQ-D, erbrachte keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Kopfschmerzen und zeigte in beiden Gruppen einen milden Schweregrad. In der Subgruppenanalyse war allerdings eine deutlich erhöhte Depressivität bei Patienten mit *de-novo*-Kopfschmerzen auffällig sowie bei denjenigen mit einem chronischen Verlauf.

Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie sollten im multizentrischen Setting an einer größeren Stichprobe repliziert werden. Ebenso sollten Palliativpatienten in ambulanter Betreuung in zukünftige Forschung mit einbezogen werden. Nicht zuletzt wäre die Prüfung möglicher Therapieoptionen erstrebenswert.

Kopfschmerz ist bislang kein Item in den eingesetzten Standard-Assessments zur Symptomevaluation. Dadurch bleibt möglicherweise ein Viertel der Patienten unbehandelt. In lediglich sieben Prozent der Patienten war dokumentiert, ob nach dem Symptom Kopfschmerz gefragt wurde. Daher sollten die Assessments angepasst werden, um dieses die Lebensqualität einschränkende Symptom von therapeutischer Relevanz nicht zu übersehen.

## Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (ed.) (1998) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96.* 4. ed., 7. print. Washington, DC.

Argyriou, A. A. *et al.* (2006) 'Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients', *European Journal of Cancer Care*, 15(1), pp. 90–95. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00621.x.

Bigal, M. E., Bordini, C. A. and Speciali, J. G. (2001) 'Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache--a placebo-controlled study', *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 21(2), pp. 90–95. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00143.x.

Biousse, V., Newman, N. J. and Oyesiku, N. M. (2001) 'Precipitating factors in pituitary apoplexy', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71(4), pp. 542–545.

Bjorner, J. B., Kosinski, M. and Jr, J. E. W. (2003) 'Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: An application of item response theory to the Headache Impact Test (HITä)', pp. 913–933.

Bompaire, F. *et al.* (2017) 'SMART syndrome: Classic transient symptoms leading to an unusual unfavorable outcome', *Revue Neurologique*, 173(1–2), pp. 67–73. doi: 10.1016/j.neurol.2016.09.014.

Breslau, N. *et al.* (2001) 'Headache types and panic disorder: directionality and specificity', *Neurology*, 56(3), pp. 350–354.

Breslau, N. *et al.* (2003) 'Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis', *Neurology*, 60(8), pp. 1308–1312.

Chang, V. T. *et al.* (2006a) 'Regional cancer pain syndromes', *Journal of Palliative Medicine*, 9(6), pp. 1435–1453. doi: 10.1089/jpm.2006.9.1435.

Chang, V. T. *et al.* (2006b) 'Update in cancer pain syndromes', *Journal of Palliative Medicine*, 9(6), pp. 1414–1434. doi: 10.1089/jpm.2006.9.1414.

Chaplin, J. M. and Morton, R. P. (1999) 'A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients', *Head & Neck*, 21(6), pp. 531–537.

Chen, L. *et al.* (2011) 'A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome', *Journal of Neuro-Oncology*, 102(1), pp. 129–138. doi: 10.1007/s11060-010-0302-x.

Chen, M.-L. and Lin, C.-C. (2007) 'Cancer symptom clusters: a validation study', *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(6), pp. 590–599. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.01.008.

Cheng, X. *et al.* (2014) 'Transarterial (chemo)embolization for curative resection of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analyses', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(7), pp. 1159–1170. doi: 10.1007/s00432-014-1677-4.

- Cheung, W. Y., Le, L. W. and Zimmermann, C. (2009) 'Symptom clusters in patients with advanced cancers', *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 17(9), pp. 1223–1230. doi: 10.1007/s00520-009-0577-7.
- Christiaans, M. H. *et al.* (2002) 'Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache', *Cancer*, 94(7), pp. 2063–2068.
- Comelli, I. *et al.* (2017) 'Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the Emergency Department: a 10-year, single center retrospective study', *Annals of Translational Medicine*, 5(13). doi: 10.21037/atm.2017.06.12.
- Dalessio, D. J. (1978) 'Mechanisms of Headache', *Medical Clinics of North America*, 62(3), pp. 429–442. doi: 10.1016/S0025-7125(16)31782-5.
- Davis, M. P. and Kirkova, J. (2008) 'Lifting symptom burden—how far off the ground are we?', *Supportive Care in Cancer*, 16(7), pp. 757–761. doi: 10.1007/s00520-007-0401-1.
- De la Riva, P. *et al.* (2017) 'Headache and other complications following intrathecal chemotherapy administration', *Cephalalgia*, 37(11), pp. 1109–1110. doi: 10.1177/0333102416668658.
- Delanian, S., Lefaix, J.-L. and Pradat, P.-F. (2012) 'Radiation-induced neuropathy in cancer survivors', *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 105(3), pp. 273–282. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.012.
- Dodd, M. J., Miaskowski, C. and Paul, S. M. (2001) 'Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer', *Oncology Nursing Forum*, 28(3), pp. 465–470.
- Dong, S. T. *et al.* (2014) 'Symptom Clusters in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review of Observational Studies', *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(3), pp. 411–450. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.10.027.
- Dousset, V., Henry, P. and Michel, P. (2000) '[Epidemiology of headache]', *Revue Neurologique*, 156 Suppl 4, pp. 4S24-29.
- Drappatz, J. and Batchelor, T. T. (2007) 'Leptomeningeal neoplasms', *Current Treatment Options in Neurology*, 9(4), pp. 283–293.
- Dropcho, E. J. (2010) 'Neurotoxicity of radiation therapy', *Neurologic Clinics*, 28(1), pp. 217–234. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.008.
- Esper, P. (2010) 'Symptom Clusters in Individuals Living With Advanced Cancer', *Seminars in Oncology Nursing*. (Living with Advanced Cancer), 26(3), pp. 168–174. doi: 10.1016/j.soncn.2010.05.002.
- Esper, P. and Heidrich, D. (2005) 'Symptom clusters in advanced illness', *Seminars in Oncology Nursing*, 21(1), pp. 20–28.

- Fainsinger, R. L. *et al.* (2010) 'An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients', *European Journal of Cancer*, 46(16), pp. 2896–2904. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.017.
- Fairchild, A. (2010) 'Under-treatment of cancer pain', *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 4(1), pp. 11–15. doi: 10.1097/SPC.0b013e328336289c.
- Fan, G., Filipczak, L. and Chow, E. (2007) 'Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature', *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 14(5), pp. 173–179.
- Ford, J. H. *et al.* (2017) 'A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns', *Headache*, 57(10), pp. 1532–1544. doi: 10.1111/head.13202.
- Forsyth, P. A. and Posner, J. B. (1993) 'Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients', *Neurology*, 43(9), pp. 1678–1683.
- Gállego Pérez-Larraya, J. and Hildebrand, J. (2014) 'Brain metastases', *Handbook of Clinical Neurology*, 121, pp. 1143–1157. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) 'Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *Lancet (London, England)*, 390(10100), pp. 1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Gee, J. R., Ishaq, Y. and Vijayan, N. (2003) 'Postcraniotomy headache', *Headache*, 43(3), pp. 276–278.
- Girdley, F. M. and Rifkin, A. R. (2012) 'Headache secondary to mass responsive to sumatriptan: a brief report from primary care', *Headache*, 52(10), pp. 1590–1592. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02286.x.
- Goffaux, P. and Fortin, D. (2010) 'Brain Tumor Headaches From Bedside to Bench', *Neurosurgery*, 67(2), pp. 459–466. doi: 10.1227/01.NEU.0000372092.96124.E6.
- Greenberg, H. S. *et al.* (1981) 'Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients', *Neurology*, 31(5), pp. 530–537.
- 'Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition' (2018) *Cephalalgia*, 38(1), pp. 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Hird, A. *et al.* (2009) 'Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 75(1), pp. 193–197. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.044.
- Hirst, B. and Noble, B. (2009) 'Migraine as a Cause of Persistent Nausea or Vomiting in Palliative Care: A Case Series', *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(5), pp. 918–922. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.05.012.



- Honea, N., Brant, J. and Beck, S. L. (2007) 'Treatment-related symptom clusters', *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), pp. 142–151. doi: 10.1016/j.soncn.2007.01.002.
- Husain, A. *et al.* (2011) 'Subgroups of Advanced Cancer Patients Clustered by Their Symptom Profiles: Quality-of-Life Outcomes', *Journal of Palliative Medicine*, 14(11), pp. 1246–1253. doi: 10.1089/jpm.2011.0112.
- Ilyin, S. E. *et al.* (1999) 'Brain tumor development in rats is associated with changes in central nervous system cytokine and neuropeptide systems', *Brain Research Bulletin*, 48(4), pp. 363–373.
- Iyengar, S., Ossipov, M. H. and Johnson, K. W. (2017) 'The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine', *Pain*, 158(4), pp. 543–559. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000831.
- Jaaback, K., Johnson, N. and Lawrie, T. A. (2016) 'Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), p. CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340.pub4.
- Jürgens, T. P. *et al.* (2008) 'Migraine-like headache in intracranial haemorrhage is alleviated by sumatriptan and almotriptan', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 28(3), pp. 302–304. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01512.x.
- Kalaycio, M. *et al.* (1998) 'Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 124(5), pp. 265–269.
- Kernick, D. *et al.* (2008) 'What happens to new-onset headache presented to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 28(11), pp. 1188–1195. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01674.x.
- Kirby, S. and Purdy, R. A. (2014) 'Headaches and brain tumors', *Neurologic Clinics*, 32(2), pp. 423–432. doi: 10.1016/j.ncl.2013.11.006.
- Kommalapati, A. *et al.* (2018) 'Corrigendum to "Evaluation and management of skeletal disease in cancer care" [Crit. Rev. Oncol./Hematol. 120 (December 2017) 217-226]', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 124, p. 73. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.007.
- Kosinski, M. *et al.* (2003) 'A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6ä', pp. 963–974.
- Krogh, A.-B., Larsson, B. and Linde, M. (2015) 'Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 35(13), pp. 1181–1191. doi: 10.1177/0333102415573512.
- Lagman, R. L. *et al.* (2005) 'Common symptoms in advanced cancer', *The Surgical Clinics of North America*, 85(2), pp. 237–255. doi: 10.1016/j.suc.2004.11.004.
- Laigle-Donadey, F. *et al.* (2005) 'Skull-base metastases', *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), pp. 63–69. doi: 10.1007/s11060-004-8099-0.

- Lalla, R. V. *et al.* (2014) 'MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy', *Cancer*, 120(10), pp. 1453–1461. doi: 10.1002/cncr.28592.
- Lasheen, W. *et al.* (2009) 'Symptom Variability During Repeated Measurement Among Hospice Patients With Advanced Cancer', *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 26(5), pp. 368–375. doi: 10.1177/1049909109338352.
- Le, E. M. and Loghin, M. E. (2014) 'Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Neurologic Phenomenon in Cancer Patients', *Current Oncology Reports*, 16(5), p. 383. doi: 10.1007/s11912-014-0383-3.
- Levin, M. (2014) 'Opioids in Headache', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(1), pp. 12–21. doi: 10.1111/head.12266.
- Levy, M. J. *et al.* (2004) 'Pituitary volume and headache: size is not everything', *Archives of Neurology*, 61(5), pp. 721–725. doi: 10.1001/archneur.61.5.721.
- Levy, M. J. (2011) 'The Association of Pituitary Tumors and Headache', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(2), pp. 164–170. doi: 10.1007/s11910-010-0166-7.
- Lipton, R. B. *et al.* (2007) 'Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy', *Neurology*, 68(5), pp. 343–349. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- Loblaw, D. A. *et al.* (2007) 'Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy--a nested randomized control trial', *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 15(4), pp. 451–455. doi: 10.1007/s00520-006-0166-y.
- Manea, L., Gilbody, S. and McMillan, D. (2015) 'A diagnostic meta-analysis of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) algorithm scoring method as a screen for depression', *General Hospital Psychiatry*, 37(1), pp. 67–75. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.09.009.
- Maria, O. M., Eliopoulos, N. and Muanza, T. (2017) 'Radiation-Induced Oral Mucositis', *Frontiers in Oncology*, 7, p. 89. doi: 10.3389/fonc.2017.00089.
- Martin, M. *et al.* (2004) 'The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages', *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(12), pp. 1271–1278. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.05.004.
- McCarthy, G. M. and Skillings, J. R. (1992) 'Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer', *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 74(3), pp. 299–304.
- Navi, B. B. *et al.* (2010) 'Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer', *Neurology*, 74(6), pp. 494–501. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef837.
- Nelson, S. and Taylor, L. P. (2014) 'Headaches in Brain Tumor Patients: Primary or Secondary?', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(4), pp. 776–785. doi: 10.1111/head.12326.

- Özalp, G. Ş. *et al.* (2017) 'Identification of Symptom Clusters in Cancer Patients at Palliative Care Clinic', *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 4(3), pp. 259–264. doi: 10.4103/apjon.apjon\_17\_17.
- Pace, A. *et al.* (2009) 'End of life issues in brain tumor patients', *Journal of Neuro-Oncology*, 91(1), pp. 39–43. doi: 10.1007/s11060-008-9670-x.
- Paskett, E. D. (2015) 'Symptoms: Lymphedema', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 862, pp. 101–113. doi: 10.1007/978-3-319-16366-6\_8.
- Perkins, A. and Liu, G. (2016) 'Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment', *Primary Brain Tumors*, 93(3), p. 9.
- Pfund, Z. *et al.* (1999) 'Headache in intracranial tumors', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 19(9), pp. 787–790; discussion 765. doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.1909787.x.
- Portenoy, R. K. and Ahmed, E. (2018) 'Cancer Pain Syndromes', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(3), pp. 371–386. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002.
- Posner, J. B. and Chernik, N. L. (1978) 'Intracranial metastases from systemic cancer', *Advances in Neurology*, 19, pp. 579–592.
- Potter, J. *et al.* (2003) 'Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns', *Palliative Medicine*, 17(4), pp. 310–314. doi: 10.1191/0269216303pm760oa.
- Rappaport, N. B. *et al.* (1987) 'Cluster analysis of Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) profiles in a chronic headache population', *Journal of Behavioral Medicine*, 10(1), pp. 49–60.
- Schankin, C. *et al.* (2007) 'Characteristics of Brain Tumour-Associated Headache', *Cephalalgia*, 27(8), pp. 904–911. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01368.x.
- Schankin, C. J. *et al.* (2012) 'Headache in patients with pituitary adenoma: Clinical and paraclinical findings', *Cephalalgia*, 32(16), pp. 1198–1207. doi: 10.1177/0333102412462639.
- Schouten, L. J. *et al.* (2002) 'Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma', *Cancer*, 94(10), pp. 2698–2705.
- 'Screening psychischer Störungen in der Primärmedizin: Validierung des „Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D)“' (2002) *Psychother Psychosom Med Psychol*, 52, pp. 104–105.
- Shelley, M. D. *et al.* (2004) 'Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials', *BJU international*, 93(4), pp. 485–490.
- Silberstein, S. D. (1998) 'Drug-induced headache', *Neurologic Clinics*, 16(1), pp. 107–123.

- Silberstein, S., Lipton, R. and Breslau, N. (1995) 'Migraine: Association with Personality Characteristics and Psychopathology', *Cephalalgia*, 15(5), pp. 358–369. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.1505358.x.
- Staff, N. P. *et al.* (2017) 'Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review', *Annals of Neurology*, 81(6), pp. 772–781. doi: 10.1002/ana.24951.
- Stiel, S. *et al.* (2010) '[Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care: the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]', *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(6), pp. 596–604. doi: 10.1007/s00482-010-0972-5.
- Stojmenović, G. M. *et al.* (2016) 'Leptomeningeal carcinomatosis can be presenting manifestation of breast carcinoma', *Vojnosanitetski Pregled*, 73(3), pp. 293–295.
- Subbiah, V. and Maiti, A. (2016) 'Headache in a patient with renal cell carcinoma.', *European Journal of Internal Medicine*, 32, pp. e3–e4. doi: 10.1016/j.ejim.2016.02.006.
- Teunissen, S. C. C. M. *et al.* (2007) 'Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review', *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), pp. 94–104. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015.
- Timp, J. F. *et al.* (2013) 'Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis', *Blood*, 122(10), pp. 1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Torres-Ferrús, M. *et al.* (2017) 'When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 37(2), pp. 104–113. doi: 10.1177/0333102416636055.
- Turgut, M. *et al.* (2010) 'Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century', *Acta Neurochirurgica*, 152(5), pp. 749–761. doi: 10.1007/s00701-009-0595-8.
- Valentinis, L. *et al.* (2010) 'Headache attributed to intracranial tumours: a prospective cohort study', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 30(4), pp. 389–398. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01970.x.
- Vázquez-Barquero, A. *et al.* (1994) 'Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study', *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 14(4), pp. 270–272. doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.1404270.x.
- Wagner, A., Blunk, J. A. and Benrath, J. (2011) 'Neuropathischer und tumorbedingter Kopfschmerz: Therapieoptionen', *HNO*, 59(7), pp. 656–663. doi: 10.1007/s00106-011-2269-0.
- Walsh, D. and Rybicki, L. (2006) 'Symptom clustering in advanced cancer', *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 14(8), pp. 831–836. doi: 10.1007/s00520-005-0899-z.
- Wang, N., Bertalan, M. S. and Brastianos, P. K. (2018) 'Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management', *Cancer*, 124(1), pp. 21–35. doi: 10.1002/cncr.30911.

- Welch, K. M. A. (2003) 'Contemporary concepts of migraine pathogenesis', *Neurology*, 61(8 Suppl 4), pp. S2-8.
- WHO (2002) *WHO | WHO Definition of Palliative Care*, WHO. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (Accessed: 21 October 2018).
- Wieckiewicz, M. *et al.* (2017) 'Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review', *Toxins*, 9(11). doi: 10.3390/toxins9110370.
- Wilson, L. D., Detterbeck, F. C. and Yahalom, J. (2007) 'Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes', *New England Journal of Medicine*, 356(18), pp. 1862–1869. doi: 10.1056/NEJMcp067190.
- Wong, J. *et al.* (2009) 'Symptoms and Quality of Life in Cancer Patients With Brain Metastases Following Palliative Radiotherapy', *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 75(4), pp. 1125–1131. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.013.
- World Health Organization (1986) *Cancer pain relief*. Geneva: Geneva: World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43944> (Accessed: 4 November 2018).
- Xiao, C. (2010) 'The state of science in the study of cancer symptom clusters', *European Journal of Oncology Nursing*, 14(5), pp. 417–434. doi: 10.1016/j.ejon.2010.05.011.
- Yamagishi, A. *et al.* (2009) 'Symptom prevalence and longitudinal follow-up in cancer outpatients receiving chemotherapy', *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(5), pp. 823–830. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.015.
- Yates, P. *et al.* (2015) 'Differences in Composition of Symptom Clusters Between Older and Younger Oncology Patients', *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(6), pp. 1025–1034. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.11.296.
- Yates, P. (2017) 'Symptom Management and Palliative Care for Patients with Cancer', *The Nursing Clinics of North America*, 52(1), pp. 179–191. doi: 10.1016/j.cnur.2016.10.006.
- Yildizeli, B. *et al.* (2004) 'Complications and management of long-term central venous access catheters and ports', *The Journal of Vascular Access*, 5(4), pp. 174–178.
- Yin, H.-L. *et al.* (2013) 'Nummular headache after trans-sphenoidal surgery: a referred pain-based headache syndrome', *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 47(4), pp. 398–401. doi: 10.5114/ninp.2013.36764.
- Yung, W. K. *et al.* (2000) 'A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse', *British Journal of Cancer*, 83(5), pp. 588–593. doi: 10.1054/bjoc.2000.1316.

## Anhang

### A Tabellen

#### A.1 Tabellen zu Kopfschmerzhäufigkeit

**Tabelle 24: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable		< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Alter in Jahren				0,209 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	66,14	59,11	
	<i>SD</i>	10,47	15,90	
Tage auf der Palliativstation				0,094 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	4,67	7,67	
	<i>SD</i>	3,71	4,58	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 25: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable		< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Geschlecht				<0,050 <sup>F</sup>
	männlich	9 (42,9 %)	8 (88,9 %)	
	weiblich	12 (57,1 %)	1 (11,1 %)	
Diagnosegruppen				0,134 <sup>C</sup>
	ZNS-/Kopf-Hals-Tumore	2 (9,5 %)	4 (44,4 %)	
	Gastrointestinale/ hepatobiliäre Tumore	2 (9,5 %)	2 (22,2 %)	
	Gynäkologische/ urogenitale/ dermatologische Tumore	8 (38,1 %)	2 (22,2 %)	
	Lungentumore/ maligne hämatologische Erkrankungen/ Cancer of unknown primary	8 (38,1 %)	1 (11,1 %)	
	Andere	1 (4,8 %)	0 (0,0 %)	
Systemische Metastasen				0,640 <sup>F</sup>
	ja	17 (81,0 %)	6 (66,7 %)	
	nein	4 (19,0 %)	3 (33,3 %)	
Intrakranielle Neoplasie				0,662 <sup>C</sup>
	ja	8 (38,1 %)	5 (55,6 %)	
	nein	4 (19,0 %)	1 (11,1 %)	
	keine aktuelle Diagnostik	9 (42,9 %)	3 (33,3 %)	

Variable	< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Raumfordernde intrakranielle Neoplasie			0,653 <sup>C</sup>
ja	2 (25,0 %)	2 (40,0 %)	
nein	5 (62,5 %)	3 (60,0 %)	
unklar	1 (12,5 %)	0 (0 %)	
Meningeosis carcinomatosa			0,296 <sup>C</sup>
ja	1 (12,5 %)	1 (20,0 %)	
nein	4 (50,0 %)	4 (80,0 %)	
unklar	3 (37,5 %)	0 (0 %)	
Andere Schmerzen			0,638 <sup>C</sup>
ja	13 (61,9 %)	2 (22,2 %)	
nein	6 (28,6 %)	5 (55,6 %)	
keine Angabe	2 (9,5 %)	2 (22,2 %)	

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 26: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzhäufigkeit aufgeteilt**

Variable	< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Opioide			1,000 <sup>F</sup>
ja	15 (71,4 %)	7 (77,8 %)	
nein	6 (28,6 %)	2 (22,2 %)	
Nicht-Opioide			<0,050 <sup>F</sup>
ja	7 (33,3 %)	7 (77,8 %)	
nein	14 (66,7 %)	2 (22,2 %)	
Ko-Analgetika			0,374 <sup>F</sup>
ja	14 (66,7 %)	8 (88,9 %)	
nein	7 (33,3 %)	1 (11,1 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 27: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable	< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
Kopfschmerzdiagnose			0,216 <sup>C</sup>
Spannungstyp	14 (66,7 %)	4 (44,4 %)	
Migräne	7 (33,3 %)	4 (44,4 %)	
Kombinierter Kopfschmerz <sup>1</sup>	0 (0 %)	1 (11,1 %)	
Kopfschmerzdynamik			<0,010 <sup>F</sup>
bekannt	17 (81,0 %)	2 (22,2 %)	
de novo	4 (19,0 %)	7 (77,8 %)	
Kopfschmerzintensität <sup>2</sup>			0,141 <sup>M</sup>
<i>M</i>	4,19	5,22	
<i>SD</i>	1,99	2,05	

<sup>1</sup> Kombiniertes Kopfschmerz: Kombination eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp mit symptomatischer Trigeminusneuropathie; <sup>2</sup> durchschnittliche Kopfschmerzintensität: 0-10 (Numerische Rating Skala)

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher; <sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test



## A.2 Tabellen zu Kopfschmerzdynamik

**Tabelle 28: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable		bekannt (n = 19)	de novo (n = 11)	Signifikanz- niveau
Alter in Jahren				0,933 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	64,00	64,09	
	<i>SD</i>	11,93	14,03	
Tage auf der Palliativstation				0,525 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	5,95	4,91	
	<i>SD</i>	4,54	3,48	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 29: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable		bekannt (n = 19)	de novo (n = 11)	Signifikanz- niveau
Geschlecht				0,057 <sup>F</sup>
	männlich	8 (42,1 %)	9 (81,8 %)	
	weiblich	11 (57,9 %)	2 (18,2 %)	
Diagnosegruppen				0,334 <sup>C</sup>
	ZNS-/Kopf-Hals-Tumore	3 (15,8 %)	3 (27,3 %)	
	Gastrointestinale/ hepatobiliäre Tumore	1 (5,3 %)	3 (27,3 %)	
	Gynäkologische/ urogenitale/ dermatologische Tumore	7 (36,8 %)	3 (27,3 %)	
	Lungentumore/ maligne hämatologische Erkrankungen/ Cancer of unknown primary	7 (36,8 %)	2 (18,2 %)	
	Andere	1 (5,3 %)	0 (0 %)	
Systemische Metastasen				1,000 <sup>F</sup>
	ja	15 (78,9 %)	8 (72,7 %)	
	nein	4 (21,1 %)	3 (27,3 %)	
Intrakranielle Neoplasie				0,228 <sup>C</sup>
	ja	6 (31,6 %)	7 (63,6 %)	
	nein	4 (21,1 %)	1 (9,1 %)	
keine aktuelle Diagnostik		9 (47,4 %)	3 (27,3 %)	
Raumfordernde intrakranielle Neoplasie				0,629 <sup>C</sup>
	ja	2 (33,3 %)	2 (28,6 %)	
	nein	4 (66,7 %)	4 (57,1 %)	
	unklar	0 (0 %)	1 (14,3 %)	

Variable	bekannt (n = 19)	de novo (n = 11)	Signifikanz- niveau
Meningeosis carcinomatosa			0,684 <sup>C</sup>
ja	1 (16,7 %)	1 (14,3 %)	
nein	3 (50,0 %)	5 (71,4 %)	
unklar	2 (33,3 %)	1 (14,3 %)	
Andere Schmerzen			0,821 <sup>C</sup>
ja	12 (63,2 %)	6 (54,5 %)	
nein	5 (26,3 %)	3 (27,3 %)	
keine Angabe	2 (10,5 %)	2 (18,2 %)	

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 30: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzdynamik aufgeteilt**

Variable	bekannt (n = 19)	de novo (n = 11)	Signifikanz- niveau
Opioide			0,417 <sup>F</sup>
ja	15 (78,9 %)	7 (63,6 %)	
nein	4 (21,1 %)	4 (36,4 %)	
Nicht-Opioide			0,707 <sup>F</sup>
ja	8 (42,1 %)	6 (54,5 %)	
nein	11 (57,9 %)	5 (45,5 %)	
Ko-Analgetika			1,000 <sup>F</sup>
ja	14 (73,7 %)	8 (72,7 %)	
nein	5 (26,3 %)	3 (27,3 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 31: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable	bekannt (n = 19)	de novo (n = 11)	Signifikanz- niveau
Kopfschmerzdiagnose			0,404 <sup>C</sup>
Spannungstyp	12 (63,2 %)	6 (54,5 %)	
Migräne	7 (36,8 %)	4 (36,4 %)	
Kombinierter Kopfschmerz <sup>1</sup>	0 (0 %)	1 (9,1 %)	
Kopfschmerzintensität <sup>2</sup>			0,498 <sup>M</sup>
M	4,42	4,64	
SD	2,22	1,80	

<sup>1</sup> Kombiniertes Kopfschmerz: Kombination eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp mit symptomatischer Trigeminusneuropathie; <sup>2</sup> durchschnittliche Kopfschmerzintensität: 0-10 (Numerische Rating Skala)

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher; <sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

### A.3 Tabellen zu Kopfschmerzdiagnosen

**Tabelle 32: Metrisch skalierte epidemiologische Daten aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz-niveau
Alter in Jahren			0,311 <sup>M</sup>
<i>M</i>	66,00	61,45	
<i>SD</i>	11,28	14,73	
Tage auf der Palliativstation			0,414 <sup>M</sup>
<i>M</i>	5,17	6,09	
<i>SD</i>	4,28	4,23	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 33: Nominal skalierte epidemiologische Daten mit Häufigkeiten aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz-niveau
Geschlecht			0,143 <sup>F</sup>
männlich	12 (66,7 %)	4 (36,4 %)	
weiblich	6 (33,3 %)	7 (63,6 %)	
Diagnosegruppen			0,205 <sup>C</sup>
ZNS-/Kopf-Hals-Tumore	2 (11,1 %)	4 (36,4 %)	
Gastrointestinale/ hepatobiliäre Tumore	3 (16,7 %)	0 (0 %)	
Gynäkologische/ urogenitale/ dermatologische Tumore	7 (38,9 %)	3 (27,3 %)	
Lungentumore/ maligne hämatologische Erkrankungen/ Cancer of unknown primary	6 (33,3 %)	3 (27,3 %)	
Andere	0 (0 %)	1 (9,1 %)	
Systemische Metastasen			0,071 <sup>F</sup>
ja	16 (88,9 %)	6 (54,5 %)	
nein	2 (11,1 %)	5 (45,5 %)	
Intrakranielle Neoplasie			0,109 <sup>C</sup>
ja	5 (27,8 %)	7 (63,6 %)	
nein	3 (16,7 %)	2 (18,2 %)	
keine aktuelle Diagnostik	10 (55,5 %)	2 (18,2 %)	

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanzniveau
Raumfordernde intrakranielle Neoplasie			0,366 <sup>C</sup>
ja	2 (40,0 %)	2 (28,6 %)	
nein	2 (40,0 %)	5 (71,4 %)	
unklar	1 (20,0 %)	0 (0 %)	
Meningeosis carcinomatosa			0,516 <sup>C</sup>
ja	1 (20,0 %)	1 (14,3 %)	
nein	2 (40,0 %)	5 (71,4 %)	
unklar	2 (40,0 %)	1 (14,3 %)	
Andere Schmerzen			0,150 <sup>C</sup>
ja	13 (72,2 %)	4 (36,4 %)	
nein	3 (16,7 %)	5 (45,4 %)	
keine Angabe	2 (11,1 %)	2 (18,2 %)	

<sup>C</sup> Chi-Quadrat-Test; <sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 34: Schmerzmittelverordnung nach Analgetikagruppen und Kopfschmerzdiagnosen aufgeteilt**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanzniveau
Opioide			0,433 <sup>F</sup>
ja	14 (77,8 %)	7 (63,6 %)	
nein	4 (22,2 %)	4 (36,4 %)	
Nicht-Opioide			0,143 <sup>F</sup>
ja	6 (33,3 %)	7 (63,6 %)	
nein	12 (66,7 %)	4 (36,4 %)	
Ko-Analgetika			0,433 <sup>F</sup>
ja	14 (77,8 %)	7 (63,6 %)	
nein	4 (22,2 %)	4 (36,4 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

Tabelle 35: Kopfschmerzcharakteristika aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanzniveau
Kopfschmerzdynamik			1,000 <sup>F</sup>
bekannt	12 (66,7 %)	7 (63,6 %)	
<i>de novo</i>	6 (33,3 %)	4 (36,4 %)	
Kopfschmerzhäufigkeit			0,433 <sup>F</sup>
< 15 Tage/Monat	14 (77,8 %)	7 (63,6 %)	
≥ 15 Tage/Monat	4 (22,2 %)	4 (36,4 %)	
Kopfschmerzintensität <sup>1</sup>			0,157 <sup>M</sup>
<i>M</i>	4,11	5,00	
<i>SD</i>	2,12	1,79	

<sup>1</sup> durchschnittliche Kopfschmerzintensität: 0-10 (Numerische Rating Skala);

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher; <sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

## A.4 Tabellen zu Depressivität

**Tabelle 36: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) der eingeschlossenen Patienten**

Variable	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
PHQ-Score: Depressivität			0,216 <sup>M</sup>
<i>M</i>	9,5	8,2	
<i>SD</i>	5,5	4,4	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 37: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable	< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
PHQ-Score: Depressivität			<0,010 <sup>M</sup>
<i>M</i>	7,4	14,6	
<i>SD</i>	3,8	5,9	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 38: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable	bekannt (n = 19)	<i>de novo</i> (n = 11)	Signifikanz- niveau
PHQ-Score: Depressivität			0,063 <sup>M</sup>
<i>M</i>	8,0	12,2	
<i>SD</i>	4,0	6,8	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 39: Selbstberichtete Depressivität (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz- niveau
PHQ-Score: Depressivität			0,892 <sup>M</sup>
<i>M</i>	9,0	9,4	
<i>SD</i>	4,5	6,5	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

## A.5 Tabellen zu Angst

**Tabelle 40: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) (eingeschlossene Patienten)**

Variable	Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
PHQ: Angst			0,687 <sup>F</sup>
ja	3 (10,0 %)	6 (6,5 %)	
nein	27 (90,0 %)	87 (93,5 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 41: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable	< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
PHQ: Angst			0,207 <sup>F</sup>
ja	1 (4,8 %)	2 (22,2 %)	
nein	20 (95,2 %)	7 (77,8 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 42: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable	bekannt (n = 19)	<i>de novo</i> (n = 11)	Signifikanz- niveau
PHQ: Angst			1,000 <sup>F</sup>
ja	2 (10,5 %)	1 (9,1 %)	
nein	17 (89,5 %)	10 (90,9 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

**Tabelle 43: Angabe von Angst (Kurzform des PHQ-D) aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable	Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz- niveau
PHQ: Angst			0,539 <sup>F</sup>
ja	1 (5,6 %)	2 (18,2 %)	
nein	17 (94,4 %)	9 (81,8 %)	

<sup>F</sup> exakter Test nach Fisher

## A.6 Tabellen zu Einschränkung der Lebensqualität

**Tabelle 44: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6) der eingeschlossenen Patienten**

Variable		Kopfschmerz ja (n = 30)	Kopfschmerz nein (n = 93)	Signifikanz- niveau
HIT-6-Score				<0,001 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	54,6	39,6	
	<i>SD</i>	8,8	4,5	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 45: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6) aufgeteilt nach Kopfschmerzhäufigkeit**

Variable		< 15 Tage/ Monat (n = 21)	≥ 15 Tage/ Monat (n = 9)	Signifikanz- niveau
HIT-6-Score				0,196 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	53,0	58,4	
	<i>SD</i>	8,3	9,1	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 46: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6) aufgeteilt nach Kopfschmerzdynamik**

Variable		bekannt (n = 19)	<i>de novo</i> (n = 11)	Signifikanz- niveau
HIT-6-Score				0,966 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	54,5	54,9	
	<i>SD</i>	8,9	8,9	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 47: Kopfschmerzspezifische Einschränkung der Lebensqualität (HIT-6) aufgeteilt nach Kopfschmerzdiagnosen**

Variable		Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 18)	Migräne (n = 11)	Signifikanz- niveau
HIT-6-Score				0,050 <sup>M</sup>
	<i>M</i>	51,7	60,1	
	<i>SD</i>	8,1	7,6	

<sup>M</sup> Mann-Whitney-U-Test



## A.7 Tabelle aller Kopfschmerzpatienten

Patient	Geschlecht	Alter	Tag auf PS	KS-Diagnose	KS-Häufigkeit	KS-Intensität	KS-Lokalisation	KS-Charakter	KS-Dauer	Begleitsymptome	Trigger	Aura	KS bekannt	bekannte KS-Diagnose	Schmerz bei Befragung	Schmerzlokalisation	Intrakranielle Neoplasie	Raumforderung (RF)	Menigeosis	RF/Meningeosis	Systemische Metastasen	Diagnose	HIT-6	PHQ-Depressivität	PHQ-Angst	PHQ-Lebensqualität	Opioide	Nicht-Opioide	Ko-Analgetika	KS Aufnahme PS
1	w	80	1	SP	e	10	HO	DR/ZI	std	n	CH	n	kA		j	UE	n				j	DER	61	8	n	0	j	n	j	kA
2	m	81	6	SP	c	5	BF	DR	std	SW	n	n	n		j	NA	kD				j	GIT	54	12	n	0	j	n	j	kA
3	w	69	1	SP	e	3	BT	DR/KL	mi	n	n	n	kA		j	ML	kD				n	HÄM	36	7	n	0	j	n	j	kA
4	m	51	10	M	c	6	HO	ST	da	PN/Z	S	n	n		kA		j	j	n	j	n	ZNS	69	26	j	3	n	j	j	kA
5	m	47	10	SP	e	3	BF/T	DR	std	n	n	n	kA		j	RÜ	kD				j	AHM	44	10	n	0	j	j	j	kA
6	W	48	2	SP	e	3	BF	DR	mi	n	S	kA	kA		j	ML	kD				j	GYN	42	14	n	2	j	n	j	kA
7	M	57	7	SP/T	c	5_8	BT_UK	DR/HÄ_EI	std_se	R_n	n	n	n		j	ML	j	n	n	n	j	GIT	47	21	n	0	j	j	j	kA
8	M	75	7	SP	c	4	EF	DR	da	n	kA	kA	n		n		n			j	HÄM	48	15	n	0	j	j	n	j	
9	M	56	2	SP	e	2	BF	DR	mi	MU	ME	kA	kA		j	AB	kD				j	GIT	47	14	j	2	n	n	j	kA
10	W	85	13	M	e	3	EF	DR	std	R/Z	S	kA	j	M	n		n			j	HÄM	45	10	n	1	n	n	n	kA	

0 = überhaupt nicht eingeschränkt, 1 = etwas eingeschränkt, 2 = relativ stark eingeschränkt, 3 = sehr stark eingeschränkt, AB = Abdomen, AHM = Aderhautmelanom, B = Belastung, BE = Beckengürtel, BF = bifrontal, BF/T = bifrontal/temporal, BK = bekannt, BO = bioccipital, BP = biparietal, BT = bitemporal, c = chronisch(≥ 15 Tage/Monat), CH = Chemotherapie, CUP = cancer of unknown primary, D = *de novo*, da = dauerhaft, DER = dermatologischer Tumor, DR = drückend, e = episodisch(< 15 Tage/Monat), E = einseitig, EF = einseitig frontal, EI = einschließend, EO = einseitig occipital, EP = einseitig parietal, GIT = gastrointestinaler/hepatobiliärer Tumor, GYN = gynäkologischer Tumor, H = Zunahme bei Husten, HÄ = hämmernd, HÄM = maligne hämatologische Erkrankung, HO = holocephal, j = ja, kA = keine Angabe, kD = keine aktuelle Diagnostik, KHT = Kopf-Hals-Tumor, KL = klopfend, KS = Kopfschmerz, LA = Lageabhängigkeit/Aufrichten, LUN = maligner Lungentumor, m = männlich, M = Migräne, ME = zu späte Einnahme von Levetiracetam, mi = Minuten, ML = multilokulär, MU = Muskelzuckungen, n = nein, NA = Nacken, O = occipital, PN = Phonophobie, PS = Palliativstation, PT = Photophobie, PU = pulsierend, R = Rückzugstendenz, RÜ = Rücken, S = Stress, SC = Schulter, se = Sekunden, SM = Schlafmangel, SP = Kopfschmerz vom Spannungstyp, std = Stunden, ST = stechend, SW = Schwindel, T = symptomatische Trigemini-neuropathie, ta = Tage, u = unbekannt, Ü = Übelkeit, UE = Hüfte/Bein-/Fuß, UK = Unterkiefer, URO = urogenitaler Tumor, V = Zunahme bei Valsalva-Manöver, VER = unklare Verwirrheitszustände, w = weiblich, Z = Zunahme bei Belastung, ZA = Zähne, ZI = ziehend, ZNS = maligner Tumor des zentralen Nervensystems, ZU = Zucker

## Anhang

Patient	Geschlecht	Alter	Tag auf PS	KS-Diagnose	KS-Häufigkeit	KS-Dynamik	KS-Intensität	KS-Lokalisation	KS-Charakter	KS-Dauer	Begleitsymptome	Trigger	Aura	KS bekannt	bekannte KS-Diagnose	Schmerz bei Befragung	Schmerzlokalisierung	Intrakranielle Neoplasie	Raumforderung (RF)	Menigeosis	RF/Meningeosis	systemische Metastasen	Diagnose	HIT-6	PHQ-Depressivität	PHQ-Angst	PHQ-Lebensqualität	Opioide	Nicht-Opioide	Ko-Analgetika	KS Aufnahme PS
11	w	85	3	M	e	BK	4	BF	ST/ZI	std	Z	S	n	KA	KA	n					n	VER	53	14	n	1	j	n	n	KA	
12	m	49	17	SP	c	BK	2	EO	DR	mi	PT	n	KA	KA	KA	kD					j	KHT	57	14	n	KA	j	j	j	j	
13	w	67	1	SP	e	D	2	BP	DR	std	n	n	n	j	M	KA	j	u	u	u	j	LUN	54	2	n	0	n	n	j	KA	
14	w	66	7	M	e	BK	3	HO	DR/PU	std	PT/PN/R/Z	n	n	j	M	n	kD				j	GYN	56	6	n	1	n	n	n	KA	
15	w	55	8	SP	e	BK	5	E	ST	std	n	n	n	n	n	kD					j	GYN	53	7	n	0	j	n	n	KA	
16	m	82	10	SP	c	D	8	BO	DR	std	Ü	n	KA	n	n	kD					j	URO	52	16	n	1	n	n	j	KA	
17	m	62	6	SP	e	D	2	HO	DR	std	n	n	KA	n	j	AB	kD				j	GIT	38	8	n	0	j	n	n	KA	
18	m	47	3	M	c	D	5	HO	PU	std	Ü/PN	LA	n	n	n	j	n	j	j	j	DER	66	10	n	0	j	j	j	j	KA	
19	w	68	2	M	e	D	5	EP	ZI	std	R	S/SM	n	n	n	j	n	n	n	n	ZNS	56	9	n	1	n	j	j	j	KA	
20	m	75	7	SP	e	BK	4	BO	DR	std	n	n	KA	n	j	BE	kD				j	CUP	48	7	n	0	j	j	j	KA	

0 = überhaupt nicht eingeschränkt, 1 = etwas eingeschränkt, 2 = relativ stark eingeschränkt, 3 = sehr stark eingeschränkt, AB = Abdomen, AHM = Aderhautmelanom, B = Belastung, BE = Beckengürtel, BF = bifrontal, BF/T = bifrontal/temporal, BK = bekannt, BO = bioccipital, BP = biparietal, BT = bitemporal, c = chronisch(≥ 15 Tage/Monat), CH = Chemotherapie, CUP = cancer of unknown primary, D = *de novo*, da = dauerhaft, DER = dermatologischer Tumor, DR = drückend, e = episodisch(< 15 Tage/Monat), E = einseitig, EF = einseitig frontal, EI = einschließend, EO = einseitig occipital, EP = einseitig parietal, GIT = gastrointestinaler/hepatobiliärer Tumor, GYN = gynäkologischer Tumor, H = Zunahme bei Husten, HÄ = hämmernd, HÄM = maligne hämatologische Erkrankung, HO = holocephal, j = ja, KA = keine Angabe, kD = keine aktuelle Diagnostik, KHT = Kopf-Hals-Tumor, KL = klopfend, KS = Kopfschmerz, LA = Lageabhängigkeit/Aufrichten, LUN = maligner Lungentumor, m = männlich, M = Migräne, ME = zu späte Einnahme von Levetiracetam, mi = Minuten, ML = multilokulär, MU = Muskelzuckungen, n = nein, NA = Nacken, O = occipital, PN = Phonophobie, PS = Palliativstation, PT = Photophobie, PU = pulsierend, R = Rückzugstendenz, RÜ = Rücken, S = Stress, SC = Schulter, se = Sekunden, SM = Schlafmangel, SP = Kopfschmerz vom Spannungstyp, std = Stunden, ST = stechend, SW = Schwindel, T = symptomatische Trigemineusneuropathie, ta = Tage, u = unbekannt, Ü = Übelkeit, UE = Hüfte/Bein./Fuß, UK = Unterkiefer, URO = urogenitaler Tumor, V = Zunahme bei Valsalva-Manöver, VER = unklare Verwirrheitszustände, w = weiblich, Z = Zunahme bei Belastung, ZA = Zähne, ZI = ziehend, ZNS = maligner Tumor des zentralen Nervensystems, ZU = Zucker

## Anhang

Patient	Geschlecht	Alter	Tag auf PS	KS-Diagnose	KS-Häufigkeit	KS-Dynamik	KS-Intensität	KS-Lokalisation	KS-Charakter	KS-Dauer	Begleitsymptome	Aura	KS bekannt	bekannte KS-Diagnose	Schmerz bei Befragung	Schmerzlokalisierung	Intrakranielle Neoplasie	Raumforderung (RF)	Menigeosis	RF/Meningeosis	Systemische Metastasen	Diagnose	HIT-6	PHQ-Depressivität	PHQ-Angst	PHQ-Lebensqualität	Opioide	Nicht-Opioide	Ko-Analgetika	KS Aufnahme PS
21	m	40	1	M	c	D	3	E	DR/ST	std	PT/Z	kA	n	j	ZA	j	j	n	j	n	ZNS	61	8	n	0	j	j	j	kA	
22	m	63	6	SP	e	BK	5	BT	PU	std	R	kA	n	j	SC	n				j	URO	54	5	n	0	j	j	j	kA	
23	w	67	3	SP	e	BK	5	O	DR/PU	mi	R/Z/V/PT	kA	n	n		j	j	n	j	j	LUN	63	8	n	0	j	n	j	kA	
24	m	63	1	M	e	BK	4	HO	ST	ta	n	kA	j	M	n	j	n	n	n	j	LUN	60	6	n	2	j	j	j	n	
25	m	75	1	SP	e	D	5	HO	DR	std	n	kA	n	j	RÜ	j	n	n	n	j	DER	59	7	n	0	j	n	n	kA	
26	w	67	9	M	e	BK	7	E	DR/ST	std	PT/R	n	kA	j	BE	j	n	u	u	j	LUN	60	2	n	0	j	j	n	n	
27	w	50	8	M	c	BK	8	E	PU	ta	PN/PT/R/Z/Ü	n	j	M	j	AB	j	n	n	n	n	ZNS	72	9	j	1	j	j	j	j
28	m	68	2	SP	e	BK	2	EF	ST	mi	H	n	n	n		j	n	j	j	j	HÄM	60	8	n	0	n	n	j	kA	
29	m	69	3	SP	e	BK	4	E	DR	ta	n	n	n	j	UE	j	j	u	u	n	ZNS	61	0	n	0	j	j	j	j	
30	w	54	10	M	e	BK	7	BF	DR/ST /PU	ta	PT/PN/R/Z	j	j	M	j	ML	kD			j	GYN	63	3	n	0	j	n	j	kA	

0 = überhaupt nicht eingeschränkt, 1 = etwas eingeschränkt, 2 = relativ stark eingeschränkt, 3 = sehr stark eingeschränkt, AB = Abdomen, AHM = Aderhautmelanom, B = Belastung, BE = Beckengürtel, BF = bifrontal, BF/T = bifrontal/temporal, BK = bekannt, BO = bioccipital, BP = biparietal, BT = bitemporal, c = chronisch(≥ 15 Tage/Monat), CH = Chemotherapie, CUP = cancer of unknown primary, D = *de novo*, da = dauerhaft, DER = dermatologischer Tumor, DR = drückend, e = episodisch(< 15 Tage/Monat), E = einseitig, EF = einseitig frontal, EI = einschließend, EO = einseitig occipital, EP = einseitig parietal, GIT = gastrointestinaler/hepatobiliärer Tumor, GYN = gynäkologischer Tumor, H = Zunahme bei Husten, HÄ = hämmernd, HÄM = maligne hämatologische Erkrankung, HO = holocephal, j = ja, kA = keine Angabe, kD = keine aktuelle Diagnostik, KHT = Kopf-Hals-Tumor, KL = klopfend, KS = Kopfschmerz, LA = Lageabhängigkeit/Aufrichten, LUN = maligner Lungentumor, m = männlich, M = Migräne, ME = zu späte Einnahme von Levetiracetam, mi = Minuten, ML = multilokulär, MU = Muskelzuckungen, n = nein, NA = Nacken, O = occipital, PN = Phonophobie, PS = Palliativstation, PT = Photophobie, PU = pulsierend, R = Rückzugstendenz, RÜ = Rücken, S = Stress, SC = Schulter, se = Sekunden, SM = Schlafmangel, SP = Kopfschmerz vom Spannungstyp, std = Stunden, ST = stechend, SW = Schwindel, T = symptomatische Trigemineusneuropathie, ta = Tage, u = unbekannt, Ü = Übelkeit, UE = Hüfte/Bein./Fuß, UK = Unterkiefer, URO = urogenitaler Tumor, V = Zunahme bei Valsalva-Manöver, VER = unklare Verwirrheitszustände, w = weiblich, Z = Zunahme bei Belastung, ZA = Zähne, ZI = ziehend, ZNS = maligner Tumor des zentralen Nervensystems, ZU = Zucker

## B Fragebögen

### B.1 Kopfschmerz-Erhebungsbogen

Name:

Geb.datum:

Datum:

Kopfschmerz in den letzten 4 Wochen?      ☐ Ja      ☐ Nein

Wenn ja, Kopfschmerzanamnese (siehe unten)

Wenn nein, Kopfschmerzen in der Zeit davor? Kurze Charakterisierung (Lokalisation, Charakter, Stärke, Dauer, Frequenz, Auslöser usw.)

Aktuell Schmerzen anderer Art? Kurze Charakterisierung (Lokalisation, Charakter, Stärke, Dauer, Frequenz, Auslöser usw.)

Grunderkrankung/Haupt- und Nebendiagnosen (Z.n. SHT?/Meningitis?)/aktuelle Medikation (ggfs. Kopien/Epikrisen)

### Kopfschmerz-Anamnese

Kopfschmerzen, seit wann?

Kopfschmerzdiagnose bekannt?

Schlagartiger Beginn?      ☐ Ja      ☐ Nein

Kopfschmerz heute?      ☐ Ja      ☐ Nein

Änderung der Kopfschmerzen im Verlauf (Charakter, Intensität)?

#### Lokalisation

- ☐ einseitig    ☐ beidseitig  
☐ frontal    ☐ occipital    ☐ parietal    ☐ temporal    ☐ periorbital    ☐ andere

\_\_\_\_\_

☐ p.m. \_\_\_\_\_

**Ausstrahlung**

☐ Ja, wohin \_\_\_\_\_ ☐ Nein

**Charakter**

☐ dumpf/drückend ☐ stechend ☐ brennend ☐ pulsierend/pochend ☐ anders  
\_\_\_\_\_

**Stärke** (NRS 0/10 – 10/10)

maximal \_\_\_\_\_ durchschnittlich \_\_\_\_\_

**Dauer**

**A** ☐ einmalig      **B** ☐ Attacken      **C** ☐ dauerhaft

Falls **A** oder **B**: ☐ Sekunden ☐ Minuten ☐ Stunden ☐ Tage

Durchschnittlich \_\_\_\_\_

**Frequenz**

Attacken/Tag/Monat: \_\_\_\_\_

Anzahl KS-Tage/Monat: \_\_\_\_\_

☐ <15      ☐ ≥15

Änderung der Frequenz/Schwankungen (Jahreszeit)?

Tageszeitliche Rhythmik? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, wie?

**Auslöser/Verstärker**

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welche (kauen, essen, sprechen, körperl. Anstrengung, bestimmte Nahrungsmittel, unregelmäßiges Trinken/Essen, Alkohol, Menstruation, Stress/Stressabfall, andere)?



**Hirnnerven:**

Lidspalten	Pupillomotorik
Gesichtsfeld	
Augenbewegung	
Fazialis	
Trigeminus	
Gaumensegel (hebt symmetrisch?)	
Zunge	
Sprachartikulation	
Gehör	Geruch/Geschmack

- Keine Hinweise auf Arteriitis temporalis

**Motorik:**

AHV	BHV
Motilität	
Grobe Kraft	
Reflexe:	MER oE : _____
	uE : _____
Kloni	Babinski

**Sensibilität:**

**Koordination:**

FNV/KHV

Romberg

Gang-/Standprüfung

Orientierung:

Vigilanz:

Psychische Auffälligkeiten:

auffällige sonstige Befunde:

---

Arzt (Name/Unterschrift)



## B.2 Kurzform PHQ-D

## Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D)

Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Name: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐ Datum: \_\_\_\_\_

**1** Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
--	-----------------	--------------------	---------------------------------	-------------------

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**2** Fragen zum Thema „Angst“.

- |  | NEIN                     | JA                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik)?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wenn „NEIN“, gehen Sie bitte weiter zu Frage 3.  |                          |                          |
| b. Ist dies bereits früher einmal vorgekommen?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Treten manche dieser Anfälle völlig unerwartet auf – d. h. in Situationen, in denen Sie nicht damit rechnen, dass Sie angespannt oder beunruhigt reagieren?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Empfinden Sie diese Anfälle als stark beeinträchtigend und/oder haben Sie Angst vor erneuten Anfällen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Litten Sie während Ihres letzten schlimmen Angstfalls unter Kurzatmigkeit, Schwitzen, Herzrasen oder -klopfen, Schwindel oder dem Gefühl, der Ohnmacht nahe zu sein, Kribbeln oder Taubheitsgefühlen, Übelkeit oder Magenbeschwerden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**3** Wenn eines oder mehrere der in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

- | Überhaupt nicht erschwert | Etwas erschwert          | Relativ stark erschwert  | Sehr stark erschwert     |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

KODIERUNG: *Maj Dep Syn*, wenn fünf oder mehr der Fragen 1a–i mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet sind und Frage 1a oder 1b darunter sind (1i auch mitzählen, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist). *And Dep Syn*, wenn zwei, drei oder vier der Fragen 1a–i mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet sind und Frage 1a oder 1b darunter sind (1i auch mitzählen, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist). *Pan Syn*, wenn alle Fragen 2a–e mit „JA“ beantwortet sind.

Deutsche Übersetzung und Validierung des „Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ)“ durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg. (Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999). © 2002 Pfizer






## B.3 HIT-6

### HIT-6™ FRAGEBOGEN ZU AUSWIRKUNGEN VON KOPFSCHMERZEN



Dieser Fragebogen soll Ihnen dabei helfen, zu beschreiben und mitzuteilen, wie Sie sich fühlen und was Sie wegen Kopfschmerzen nicht tun können.

Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.

<b>1</b>	Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<b>2</b>	Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z.B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium, oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<b>3</b>	Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<b>4</b>	Wie oft fühlen Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<b>5</b>	Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<b>6</b>	Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren?				
	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Manchmal	<input type="checkbox"/> Sehr oft	<input type="checkbox"/> Immer
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">   <b>SPALTE 1</b>            (je 6 Punkte)         </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;">   <b>SPALTE 2</b>            (je 8 Punkte)         </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;">   <b>SPALTE 3</b>            (je 10 Punkte)         </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;">   <b>SPALTE 4</b>            (je 11 Punkte)         </div> <div>+</div> <div style="text-align: center;">   <b>SPALTE 5</b>            (je 13 Punkte)         </div> </div>					

Zur Auswertung zählen Sie bitte die Punkte in allen Spalten zusammen.

Bitte zeigen Sie Ihrem Arzt das Ergebnis dieses Fragebogens (HIT-6).

**Gesamtpunktzahl**

Eine höhere Punktzahl bedeutet stärkere Auswirkungen von Kopfschmerzen auf Ihr Leben.

Die Punktzahlen liegen zwischen 36 und 78.

## Thesen

1. Palliativpatienten leiden an einer Vielzahl von belastenden Symptomen. Dabei spielen Schmerzen oftmals eine große Rolle.
2. Das wesentliche Element der palliativmedizinischen Betreuung ist der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität.
3. Kopfschmerzen sind in der Normalbevölkerung ein häufiges Symptom und führen zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität.
4. Bislang ist Kopfschmerz kein Item in den Standard-Assessments für Palliativpatienten und wird daher nicht routinemäßig erfragt.
5. In dieser Studie berichteten 24 Prozent der Patienten auf einer interdisziplinären Palliativstation Kopfschmerz. Dieser war überwiegend Kopfschmerz vom Spannungstyp (60 Prozent). In 37 Prozent der Fälle entwickelten sich die Kopfschmerzen in zeitlichem Zusammenhang mit der malignen Grunderkrankung.
6. Kopfschmerzfreie und Kopfschmerz-Patienten wiesen im Mittel eine milde depressive Symptomatik auf. Der Schweregrad der Depression hatte somit keinen Einfluss auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen.
7. Ebenso hatten komorbide Angst- und Panikstörungen keinen Einfluss auf das Vorhandensein von Kopfschmerzen.
8. Die Kopfschmerzpatienten zeigten eine im Vergleich zu den kopfschmerzfreien Patienten signifikant erhöhte Beeinträchtigung der kopfschmerzspezifischen Lebensqualität im HIT-6. Dabei zeigte sich kein Unterschied der auf die psychiatrische Komorbidität bezogenen Lebensqualität gemäß PHQ-D.
9. Kopfschmerzen bei Palliativpatienten sind ein unterdiagnostiziertes, relevantes Symptom, das die Lebensqualität einschränkt.
10. Das Symptom Kopfschmerz sollte als Item in die Standard-Assessments für Palliativpatienten aufgenommen werden.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Eidesstattliche Erklärung nach § 4 Zulassung zur Promotion Abs. 2.5.

Ich, Inga Paschen, versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und dabei keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Rostock, den 02.01.2019

Inga Paschen

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Inga Paschen  
Anschrift: Brauergasse 6  
18055 Rostock  
E-Mail: inga.paschen@med.uni-rostock.de  
Geburtsdatum und -ort: 03/05/1986 in Rostock

### Schulbildung

---

1997 - 2005 Erasmus-Gymnasium in Rostock, Abschluss: Abitur (1,0)

### Studium

---

10/2005 - 03/2006 Studium der Humanmedizin an der Charité  
Universitätsmedizin Berlin  
10/2006 – 11/2013 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
09/2008 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)  
11/2012 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: gut)

### Berufliche Tätigkeit

---

seit 02/2013 Assistenzärztin für Neurologie, Universitätsmedizin  
Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

### Weitere praktische medizinische Erfahrungen

---

06/2009 - 09/2011 Studentische Hilfskraft, Intensivstation, Klinik für  
Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Südstadt  
Rostock (u.a. Betreuung und Versorgung beatmungs-  
pflichtiger Patienten)

### Akademische Mitgliedschaften

---

Neuropalliative Arbeitsgemeinschaft (gemeinsame Interessenvertretung für  
neuropalliative Angelegenheiten der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)  
und Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP))

## **Wissenschaftliche Tätigkeit**

---

Seit 12/2015                      Dissertation  
Klinik für Neurologie und Poliklinik, Universitätsmedizin  
Rostock, Thema: „Prävalenz und Charakteristik von  
Kopfschmerzen bei Patienten in palliativmedizinischer  
Behandlung“  
(Betreuung: PD Dr. med. T. Jürgens)

## **Vorträge**

---

09/2017                      „Kopfschmerzen auf der Palliativstation – Ein  
unterschätztes Symptom?“  
Jahrestagung der Gesellschaft für Nervenheilkunde des  
Landes Mecklenburg-Vorpommern e.V., Rostock

10/2017                      Postervortrag: „Kopfschmerzen auf der Palliativstation –  
Ein unterschätztes Symptom?“  
Deutscher Schmerzkongress, Mannheim

09/2018                      Postervortrag: „Kopfschmerzen auf der Palliativstation –  
Ein unterschätztes Symptom?“  
Kongress der deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin,  
Bremen

10/2018                      „Kopfschmerzen auf der Palliativstation – Ein  
unterschätztes Symptom?“  
Symposium: „Pain meets Palliative Care“, Deutscher  
Schmerzkongress, Mannheim

## **Publikationen**

---

12/2016                      Paschen I., Walter, U., Kamm, C., Rösche, J.  
„Case report: absence-status as late reexacerbation of  
genetic epilepsy of adolescence.“ Acta Neurologica  
Belgica. 116(4): 675-676.

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. A. Storch für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren und die konstruktive Unterstützung.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. T. Jürgens für die Überlassung dieses wichtigen Themas und seine wissenschaftliche und methodische Hilfestellung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Ich danke Frau K. Schneider für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Herrn Prof. Dr. med. C. Junghanß danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können. Den Mitarbeitern der Palliativstation der Universitätsmedizin Rostock und insbesondere Frau Dr. med. U. Kriesen bin ich dankbar für die gute Unterstützung und angenehme Zusammenarbeit.

Meinem lieben Kollegen Thomas Beyer danke ich für seine Hilfe bei der Auswertung der radiologischen Aufnahmen.

Außerdem gilt mein großer Dank den an der Studie beteiligten Patienten, ohne die dieses Projekt gar nicht möglich gewesen wäre und die mir trotz ihrer besonderen Lage einen Teil ihrer kostbaren Zeit geschenkt haben.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie und meinem Freund Falk Rellermeier für den großen Rückhalt, das Aushalten und Ablenken bedanken. Ihr seid die Besten.